

DOI: 10.12037/YXQY.2017.07-07

高血压合理用药指南（第2版）

国家卫生计生委合理用药专家委员会，中国医师协会高血压专业委员会

前言

高血压作为一种慢性非传染性疾病，也是我国患病率较高、致残率较高及疾病负担较重的慢性疾病。2016年国家卫生计生委发布的数据显示：我国18岁及以上成人高血压患病率为25.2%。尽管近些年我国人群的高血压知晓率、治疗率、控制率已有改善，但仍处于较低水平。全球疾病负担研究显示：中国人群因高血压造成的伤残调整寿命年（DALY）高达3794万人年，占总DALY的12.0%，占心血管病总DALY的63.5%；其中伤残损失寿命年（YLD）为3557万人年，早逝损失寿命年（YLL）为236.5万人年，占心血管病YLD和YLL的50.1%和64.5%，是心血管病负担的首位危险因素。全国每年因血压升高所致的过早死亡人数高达200余万，每年直接医疗费用达366亿。2016年我国一项发表于*JAMA*杂志的队列研究结果显示，我国治疗后的高血压患者的血压达标率为29.6%。高血压作为心脑血管病最重要的危险因素，流行态势严重，其主要并发症如卒中、心肌梗死、心力衰竭及慢性肾脏病等的致残致死率高，严重消耗医疗和社会资源，给家庭和社会造成沉重负担，已成为我国一项重要的公共卫生问题。尽管近年来高血压的诊断和治疗取得了长足进展，高血压治疗药物也层出不穷，但高血压药物治疗亦存在诸多不合理之处，由此也影响了患者治疗的依从性、持续性及血压控制率。国家卫生计生委近年颁布了高血压分级诊疗策略，提出高血压治疗要规范，并下沉到基层医疗服务中心，这将使药物的合理应用提升至更高的位置，希望高血压治

疗药物不仅在等级医院应用合理，在基层医院也能规范地合理应用。基于此，在第1版《高血压合理用药指南》颁布2年之后，顺应高血压治疗形势的改变，国家卫生计生委合理用药专家委员会和中国医师协会高血压专业委员会组织进行该指南的更新和再版。第2版指南增加了药物基因组学内容、正在研究的新药、药物的循证推荐，同时增加具有知识产权的国产创新降压药物章节，丰富了药物治疗的内容。我们希望此版《高血压合理用药指南》能够帮助医生认识规范使用降压药物的重要性，指导医生在不同血压水平、不同高血压并发症情况下恰当、合理地使用降压药物，提高自身的治疗水平，使高血压患者的治疗依从性和持续性有所改善，提高高血压控制率，减少心脑血管事件。

北京大学人民医院高血压研究室主任
国家卫生计生委合理用药专家委员会
心血管药物专业组副组长
中国医师协会高血压专业委员会
名誉主任委员

孙宁玲

循证医学相关方法说明

2016年10月13日，由国家卫生计生委合理用药专家委员会和中国医师协会高血压专业委员会组成指南修订联合委员会，经4次联合会议讨论后最终确定了指南修订的总体原则及新指南拟回答的核心问题。指南工作组针对这些核心问题制定了具体的文献检索和评价策略，综合评价、筛选出相关文献。修订过程主要包括下列几项特点：

通讯作者：孙宁玲 E-mail: sunnl@263.net
霍勇 E-mail: huoyong@263.net.cn

(1) 本指南是在尽可能全方位检索复习临床循证研究证据的基础上，由指南工作组有关专家及团队（循证医学、流行病学、心血管病学、高血压、内分泌代谢、肾脏病学、神经病学及药理学领域的专家）分工写作而成。草案完成后，经过多次修改，并经多方评审。

(2) 本指南的工作组由多专业学科的专家，特别是一直从事高血压研究的专家以及流行病学和药理学专家组成，他们是：曾哲淳、詹思延教授（循证医学专家），王丽敏、王增武、孙宁玲教授（第1章：高血压流行及治疗现状），蔡军、陈鲁原、刘蔚教授（第2章：高血压药物分类），孙宁玲、郭艺芳、陈源源、林金秀、陈晓平、冯颖青、王浩、初少莉、张宇清、卢新政教授（第3章：用药原则及规范），范利、张新军、吴海英、荆珊、袁洪、李建平、陈源源、陈鲁原教授（第4章：国产创新药物），林金秀、孙刚、陶军、李玉明、谢良地、王鸿懿、李勇、孙跃民教授（第5章：高血压特殊合并症的药物治疗原则），祝之明、姜一农、李玉明、牟建军、高平进、李南方、宋雷、尹新华教授（第6章：常见特殊类型高血压的治疗原则和药物选择），孙英贤教授（第7章：基层高血压患者的国家基本药物的应用原则），赵志刚教授（附录：常见降压药物列表）。完稿后由《中国医学前沿杂志（电子版）》编辑部负责统稿，最终由主编孙宁玲教授组织修订，并亲自逐字逐句地审稿最后定稿。

(3) 写作团队针对每个核心问题，确定文献检索策略，检索的数据库包括 PUBMED、EMBASE、CBMDISC、CNKI、万方、维普及 CMCC 等数据库中 2006—2017 年发表的关于高血压药物治疗的相关文献，并对文献进行初步筛选。

(4) 文献筛选的纳入标准：①随机对照试验（RCT）：≥ 50 对、设计良好的随机对照临床研究。要注意结果的稳健性，最好有灵敏度分析。②观察性研究：自然人群为基础的代表性良好的生态学研究、代表性良好的横断面研究、队列研究、病例对照研究和注册研究，样本量应 > 1000 例。③系统综述：综述中纳入的研究数量至少应 ≥ 3 个，应包含荟萃分析。同样的主题，选择包含的研究较多、时间较近、分析研究质量较高的系统综述。

(5) 针对筛选后的文献，写作团队根据文献全文对其进行证据质量的综合评级，再由工作组临床专家针对该核心问题提出各项推荐等级的建议，推荐等级是在系统评价证据质量及临床实践的基础上，由多学科专家反复讨论形成，当专家意见出现分歧时，在充分考虑不同意见的基础上接受多数专家的共识，并形成最终推荐等级。

(6) 写作过程中参考或引用了中国和国际上影响较大的几个最新版高血压防治相关指南的证据质量评级和推荐等级的结果。

(7) 本指南采用的证据质量评级和推荐等级参考了欧洲心脏病学会的标准，并进行适当修改。

临床决策或治疗措施推荐等级

推荐分类	定义	推荐等级	推荐用语
Class I	该操作或治疗已被证实和（或）一致公认是有益、有用和有效果的	强	推荐使用
Class II	该操作或治疗的有用性和（或）功效的证据尚有矛盾，或存在不同观点		
Class II a	现有的证据和（或）观点倾向于该操作或治疗是有用和（或）有功效的	中	应该使用或 使用是合理的
Class II b	现有证据和（或）观点尚不足以判断该操作或治疗是否是有用和（或）有功效	弱	可以考虑使用
Class III	该操作或治疗已被证实和（或）一致公认是无用和（或）无效的，对一些病例可能有害	不推荐	不推荐使用

证据质量水平

证据水平	定义	证据质量
A	证据基于多项随机对照试验（RCTs）或荟萃分析	高
B	证据基于单项随机临床试验或多项大规模非随机对照研究	中
C	仅为专家共识意见和（或）基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果	低

注：证据水平和推荐等级是独立评价的，因此证据水平 C 并不一定是弱推荐。许多重要临床问题并没有相关的 RCTs，但在实际临床实践中有很明确的共识

(8) 指南的制定过程参考了国外及中华医学会临床指南制订的标准流程。

1 高血压流行及治疗现状

1.1 高血压流行现状 随着社会经济的发展，城镇化和老龄化速度加快，居民行为和生活方式发生改变，慢性非传染性疾病（简称慢性病）已成为影

响我国乃至全球居民健康的重大公共卫生问题^[1],而高血压是患病率较高的慢性病之一,也是心脑血管病最重要的危险因素。据世界卫生组织(WHO)统计资料显示,2012年全球心血管病死亡人数为1700万,占慢性病死亡人数的46%,其中高血压并发症死亡人数为940万,占全部疾病负担的7%(按伤残调整生命年测算),已成为影响全球疾病负担的首要危险因素^[2]。《中国居民营养与慢性病状况报告2015》结果显示,估计2012年中国居民慢性病死亡约731万,占全部死亡的86.6%,其中心脑血管病死亡约375万,成为慢性病第一位死因^[3]。

2011年世界银行《创建健康和谐生活,遏制中国慢病流行》报告指出:慢性病已经成为中国的头号健康威胁^[4]。在每年约1030万例不同原因导致的死亡患者中,慢性病所占比例超过80%,其中心脑血管病死亡位居慢性病死因首位,50%~75%的卒中和40%~50%的心肌梗死发生与血压升高有关。2010—2040年,如果每年能够使心血管病死亡率降低1%,相当于每年创造2010年国内生产总值15%的经济收益(2.34万亿美元),而如果心血管病死亡率下降3%,每年经济收益将达到2010年国内生产总值的34%(5.4万亿美元)。相反,如果不能有效应对慢性病,其势必将加剧可以预见的人口老龄化以及劳动力人口降低所造成的经济和社会影响。

自新中国成立以来,1959年、1979年、1991年,我国分别开展的3次针对15岁及以上居民高血压流行状况的调查,2002年的中国居民营养与健康状况调查,2004—2013年中国慢性病及其危险因素监测的4次现场调查和2010—2012年的中国居民营养调查等均获得了大量高血压患病及控制数据。上述资料显示,我国成人高血压患病率不断升高,已由1959年的5.11%上升至2002年的17.65%^[5]。2013年中国慢性病及其危险因素监测结果显示,我国18岁及以上居民高血压患病率为27.8%,男性高于女性,城市高于农村,估计目前我国成人高血压患者约为2.9亿;与2002年相比,高血压患病率明显上升,农村地区增长更加迅速^[6-8]。但被医疗机构明确诊断的高血压患者仅占31.9%,其中

82.9%的患者进行了治疗,治疗者中34.6%的患者血压得到控制。与此同时,高血压危险因素(如吸烟、过量饮酒、高盐和高脂食物摄入、身体活动不足、超重和肥胖及总胆固醇水平升高等)在人群中普遍存在^[7],并且不断增加或居高不下,成为高血压、心肌梗死及卒中等心脑血管病的潜在威胁。而2011—2012年美国人群高血压的知晓率、治疗率及控制率已分别达到82.7%、75.6%及51.8%。与发达国家相比,我国高血压患病人数多,虽然近年来高血压的知晓率、治疗率及控制率有所提高,但仍处于较低水平,高血压控制率地区差异较大,为我国慢性病的预防和控制带来极大挑战。

为了有效控制慢性病,2013年WHO颁布了《全球非传染性疾病预防控制行动计划(2013—2020)》、我国十五部委联合颁布了《中国慢性病防治工作规划(2012—2015)》,旨在通过多领域、多部门合作,控制慢性病危险因素的增长,遏制或降低慢性病的发生率和死亡率,降低慢性病造成的疾病负担。《“健康中国2030”规划纲要》的战略目标——“主要健康危险因素得到有效控制;全民健康素养大幅提高,健康生活方式得到全面普及,有利于健康的生产生活环境基本形成,食品药品安全得到有效保障,消除一批重大疾病危害;健康服务能力大幅提升”对于高血压的预防控制也将发挥重要作用。《中国防治慢性病中长期规划(2017—2025)》提出“坚持预防为主的原则”:加强行为和环

境危险因素控制,强化慢性病早期筛查和早期发现,推动由疾病治疗向健康管理转变。加强医防协同,坚持中西医并重,为居民提供公平、可及、系统、连续的预防、治疗、康复、健康促进等一体化的慢性病防治服务。为了加强我国居民高血压的防治工作,应多部门参与制定相关政策,如降低低钠盐价格、限制食品添加食盐量、增加体育锻炼设施和改善环境等,提倡全民健康生活方式,降低高血压危险因素的流行水平;大力提倡通过医疗机构首诊测量血压和居民健康体检加强高血压患病的筛查,提高居民高血压患病知晓率,以便早发现、早诊断、早治疗;在药物治疗方面应充分发挥大医院对基层医疗机构的指导作用,规范高血压药物治疗流程,

在不断提高基层卫生服务机构专业技术人员数量和技术水平的同时,进一步加强基本公共卫生服务中高血压患者的健康管理和规范治疗,提高高血压合理用药水平和高血压控制率。

总之,慢性病防治已成为当前推进健康中国、促进全民小康的重要工作,而高血压防治是慢性病防治工作中非常重要的一项任务,刻不容缓。

1.2 基层高血压用药现状 高血压是最常见的慢性病,《中国心血管病报告 2012》显示,在导致我国居民死亡的因素中,心血管病居于首位,而 50% 以上的心血管事件与高血压相关。

我国高血压控制现状极为严峻。2002 年的调查显示,高血压的知晓率为 30.2%,治疗率为 24.7%,控制率为 6.1%;即使在 2010 年,上述“三率”也分别仅有 36.2%、33.2% 及 27.4%,仍处于较低水平。《中国居民营养与慢性病状况报告 2015》显示:2012 年全国 18 岁及以上居民高血压患病率为 25.2%,城市居民高血压患病率为 26.8%,农村为 23.5%。因此,控制高血压的发病及减轻其危害程度已成为当务之急。

目前临床对于高血压的控制方法主要是改变饮食习惯和生活方式等非药物措施和药物治疗两方面。其中,药物治疗是控制血压最有效的措施。治疗高血压的药物品种繁多,而且抗高血压药需长期服用,因此,加强高血压药物使用管理十分重要^[9]。基层社区是高血压防控的主战场,基层医疗卫生人员对抗高血压药的合理使用对于改善高血压防治状况意义重大。

1.2.1 社区高血压药物使用现状 基于 2005—2010 年纳入基层高血压规范化管理项目的来自近 1000 个社区的 25 万例在社区接受治疗管理的高血压患者的相关资料,并结合近年来国内多项社区高血压管理与治疗情况分析,描述我国社区高血压用药情况:

1.2.1.1 总体用药:就 2005—2010 年纳入项目管理的社区高血压患者总体用药情况来看,利尿剂使用比例最高(56.0%),其余依次为中枢性降压药(38.3%)、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB, 36.8%)、血管扩张剂(26.5%)、血管紧张素

转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI, 24.5%)、 β 受体阻滞剂(10.4%)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB, 4.1%)。该研究的结果与《美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第八次报告》,即 2014 年美国成人高血压治疗指南(JNC 8)将噻嗪类利尿剂、CCB、ACEI 及 ARB 作为初始治疗药物、可单独或联合应用的推荐意见基本相符^[10]。

2011—2015 年多项国内社区用药情况研究发现,利尿剂用量较低,以上海社区及二、三级医疗单位为例,利尿剂的使用仅占 4.6%。2007—2011 年上海地区社区高血压药物使用情况分析显示,CCB 和 ARB 的使用率由 2007 年的 36.3% 和 5.8% 分别增长至 2011 年的 49.1% 和 16.7%,而利尿剂的使用率则由 3.4% 下降至 1.5%^[11]。多项研究表明,CCB 已成为社区高血压治疗中使用率最高的药物(45%~55%)^[12-16]。

1.2.1.2 单一用药:就 2005—2010 年纳入项目管理的社区高血压患者而言,CCB 使用率最高(54.3%);余依次为利尿剂(8.9%)、ACEI(5.3%)、 β 受体阻滞剂(7.7%)。与既往文献报道的 CCB 使用率最高这一结果相符^[17]。2010 年一项针对全国 12 个区县的社区高血压用药情况的调查结果显示,单药治疗患者中使用频次最多的药物种类为 CCB(53.4%),余依次为 ACEI(19.1%)、ARB(10.1%)、利尿剂(9.5%)、 β 受体阻滞剂(7.9%)^[18]。上海 2014 年社区慢性病用药情况研究提出了社区卫生服务中心高血压单药治疗主要为 CCB、ARB、固定复方制剂及 ACEI^[19]。2014 年成都某社区卫生服务中心高血压药物使用情况研究也表明了 CCB 使用率较高^[20]。2016 年针对广东省社区的高血压用药情况的研究显示,CCB、固定复方制剂及 ARB 的使用率分别为 27.65%、24.34% 及 22.66%^[21]。

与 2014 年上海社区资料比较,近年来社区医疗中高血压单药治疗用药种类并未发生明显的改变。主要以 CCB 为主;其他种类药物使用情况因地区、经济水平、社区医疗机构等级不同存在差异。这些差异除与患者本身选择有关,也与社区医生的知识水平及用药习惯相关。

1.2.1.3 联合用药：由于高血压属于多因素疾病，而单一的抗高血压药往往只能针对某一方面进行调节，使血压控制情况不理想。既往研究显示约有50%的高血压患者需要联合应用2种或2种以上降压药物才能获得理想血压。

通过对2005—2010年纳入项目管理的来自近1000个社区的25万例在社区接受治疗管理的高血压患者相关情况的统计分析发现，在9万余例接受药物治疗的患者中，有近6万例患者接受联合用药治疗。资料分析显示，二联用药比例最高的为利尿剂+中枢性降压药(61.4%)，三联用药比例最高的为血管扩张剂+中枢性降压药+利尿剂(69.2%) (图1)。

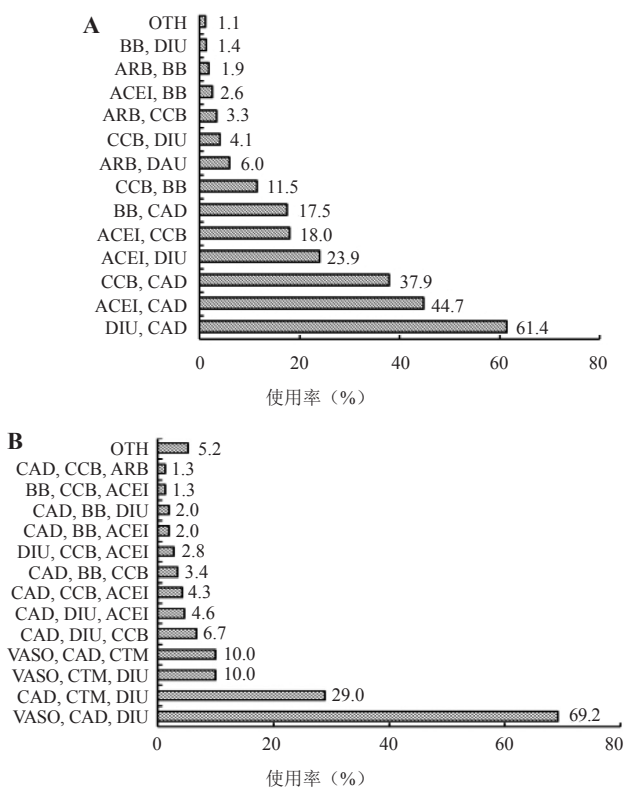


图1 基层医疗卫生机构联合用药的组成

注：A为二联用药组合；B为三联用药组合；CAD：中枢性降压药；VASO：血管扩张剂；DIU：利尿剂；CTM：中药制剂；CCB：钙通道阻滞剂；BB： β 受体阻滞剂；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素II受体拮抗剂；OTH：其他

2014年广东基层社区高血压患者用药情况统计显示，联合用药占48.79%，其中三联用药占6.54%^[22]。2014年多项针对社区高血压药物使用的研究均表明二联用药中最常用的是CCB+ARB，属于指南优先推荐方案^[12-16]。但由于上述多以地方研究为主，关于全国大面积的调查资料还处于相对

空白阶段，就社区联合用药种类是否发生改变还需后续更多的研究证实。

1.2.1.4 复方制剂：2005—2010年纳入项目管理的社区高血压用药分析结果显示，在社区高血压人群中，近50%的患者应用单片复方制剂，其中传统固定复方制剂使用率较高(87.2%)，以ACEI+利尿剂为成分的复方制剂使用率为12.8%，其余不足1% (图2)。

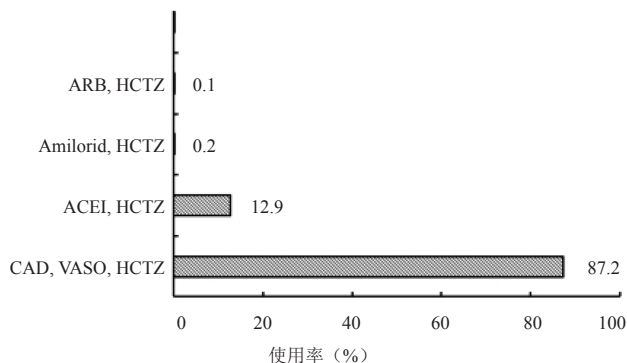


图2 基层医疗卫生机构单片复方制剂降压药物的主要构成

注：CAD：中枢性降压药；VASO：血管扩张剂；HCTZ：氢氯噻嗪；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素II受体拮抗剂；CTM：中药制剂

我国传统固定复方制剂是多种降压药物的组合，符合目前关于降压药物的理念。而且这些药物价格便宜，能使药物作用时间发挥一致。除具有联合用药的优势外，还突出表现为简化了治疗方案，服用方便，避免了同时服用几种药物，有利于提高患者的依从性，在基层有广大的适应人群。

2014年一项针对上海地区社区慢性病用药情况研究证明了复方制剂的高使用率。上海某社区2007—2011年的高血压用药情况显示：传统固定复方制剂在2007年的单药使用率高达44.7%，但随着各类长效降压药物使用的增加及国内各种降压药物价格的降低，传统固定复方制剂使用率已逐年下降，5年间下降了20.7%。这种现象也是高血压治疗中的必然趋势^[11]。而新型固定复方制剂在基层的使用率仍较低。

1.2.2 不合理用药情况

(1) 重复用药：我国现行高血压防治指南指出联合用药应避免使用同一类药物。值得注意的是，在接受2种药物联合治疗的高血压患者中，1.1%的患者使用的是同一类药物；在三联用药患者中，

0.9%的患者所用药物中有2种属于同一类药物。2014年针对广东省某社区的高血压用药情况调查也发现了同样的问题,部分患者使用的2种降压药物均为利尿剂或CCB^[22]。重复使用同一类药物,由于药物机制相似,可能达不到良好的降压效果,反而易导致不良反应出现。

(2) 联合用药方案不合理:2014年广东地区的研究结果显示,不合理用药方案占2.4%,其中主要以不合理的药物联合使用为主,主要包括使用不推荐的联用方案和联合使用同一类药物^[14]。高血压联合用药问题应引起关注,用药的规范性还需进一步提高。在社区医疗单位更易出现不合理的药物联用情况。因此,对社区医生进行培训也是提高社区高血压用药规范性的有效措施。

(3) 使用非长效降压药物:高血压治疗的重要原则之一就是要求血压平稳,我国现行高血压防治指南推荐使用长效降压药物,目的在于使高血压患者的血压得到平稳控制。多项研究发现,长效降压药物的使用观念逐渐被社区医生接受和执行。针对上海市某社区的研究显示硝苯地平类短效药物的使用率已由2007年的54.1%下降至2011年的24.8%,相应的长效硝苯地平控释片则由2007年的39.9%增加至2011年的60.8%。这说明社区医生选用长效降压药物的理念正在逐步形成^[22]。尽管长效降压药物使用率在逐渐上升,但短效降压药物的使用仍占有一定比例。

(4) 国产传统固定复方制剂的使用:2014年一项社区高血压管理药物治疗的研究提示,传统固定复方制剂中含有中枢性降压药,如可乐定、利西平,虽存在争议,安全性问题也需要观察,但社区患者使用此类药物比例并不低^[11],严重不良反应的报告也是有限的,并没有高出新型药物的报道。尽管2013年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)高血压指南指出中枢性降压药和 α 受体阻滞剂也是有效的抗高血压药,但仍需大规模的研究证实这些传统的降压药物对预防心脑血管病的作用及其安全性。

另外一些药物的联用方案在理论上并无明显的协同作用,患者能否从中获益尚存在争议。在针对

广东省某社区的调查发现,具有争议的联合用药方案占不合理用药的24.4%,如ACEI与ARB联用不仅不能减少心血管终点事件的发生,反而显著增加了不良反应的发生风险。

1.2.3 基层社区高血压用药相关事宜 我国社区医疗机构的高血压患者服药控制率仅为25.4%,药物治疗依从性较低。较低的控制率除与患者的文化教育程度、年龄、病程、高血压认知情况及药物支付方式相关外,也与基层医生的用药习惯、药物选择、对患者身体情况以及既往用药情况的不了解等存在一定关系。

既往研究显示各社区的管理服务效果也存在较大差异^[23]。上海市2012年底社区高血压患者管理覆盖率为31.10%,规范管理率超过90.00%,血压控制率为77.28%^[24];江苏城市社区2011年统计高血压管理患者血压控制率为38.29%^[25];而上海大华社区高血压用药的规范性不足,非长效制剂使用率较高^[26]。

不同高血压患者的发病机制不完全相同,应实施个体化治疗。而社区医疗作为最基本的医疗单位,在高血压防控工作中具有非常重要的作用。

从患者角度来说,认识到高血压治疗的重要性才能很好地按照医嘱进行治疗,控制病情发展,提高生活质量。而不正确的药物使用或给药剂量、不恰当的给药方法可能导致严重的不良反应,从而影响血压的整体控制。因此,患者在治疗中应加强与社区医生的沟通,及时告知自身情况及用药情况,确保用药的准确性。

从提供社区医疗服务者的角度来说,社区医生在治疗高血压时,应根据患者的实际情况用药,并注意联合用药,同时需要注意调整方案,为高血压患者提供更加科学有效的治疗方案。

从国家和行业组织来说,应进一步有组织、有计划地针对基层医生开展培训,使基层医生能够及时了解 and 掌握现行指南,提升高血压防治一线医务人员的防治技能,使高血压患者的基层用药能够更加准确,更具有个性化,从而提高我国社区医疗机构高血压患者的服药控制率,降低高血压风险。

1.3 高血压等级医院药物治疗现状 近10余年,

在中华医学会心血管病学分会和中国医师协会高血压专业委员会的指导下,开展了对我国不同城市的等级医院高血压或合并糖尿病的患者现状以及用药状况的调研,其中包括 TRIP 研究、CONSIDER 研究等,结果显示,高血压确实是一种多种因素并存的疾病,血压控制不良和控制率较低在某种程度上与临床药物治疗有关。CONSIDER 研究发现,高血压合并高脂血症及糖代谢异常者占 23.6%,4.5% 的患者缺血性脑血管病的 10 年发病风险高于 20%,医保患者血压控制率为 53.9%。药物使用包含 CCB、ACEI、ARB、利尿剂及 β 受体阻滞剂五类,联合治疗比率仅为 23%。TRIP 研究纳入 32 004 例高血压患者,结果显示,低危和中危高血压患者占 16.0%,高危和极高危患者分别占 48% 和 36%;其中 50% 的患者伴不同程度的靶器官损害,49% 的患者伴高血压相关临床疾病。以血压 $< 140/90$ mmHg 为高血压患者的靶目标,全部高血压患者的达标率仅为 26.8%,冠心病、糖尿病、肾脏病及卒中的控制率分别为 27.7%、30.0%、25.4% 及 21.3%。总体血压控制率不足 30%;在这些高血压患者中,11.7% 未接受治疗,69.3% 采用单药治疗,30.7% 采用联合治疗,其中 CCB、ARB 是单药治疗中使用最多的药物,但在未达标的单药治疗中增加剂量的很少,联合治疗的比率不足 40%,这些均限制了血压达标率的提高。因此,合理和规范使用降压药物是高血压管理的重要环节,也是本指南撰写的主要目的。

2 高血压药物分类

2.1 降压药物基因组学 不同个体对于药物反应的差异性很大,影响因素包括年龄、并发症、营养状况、遗传背景、药物相互作用及环境等,其中遗传背景的影响尤为重要。药物进入人体内,经过吸收、转运、代谢、效应及清除的过程发挥作用,携带不同基因型的患者在上述药物作用过程中可能呈现反应的程度不同,表现为药物反应性的个体差异。

1997 年 6 月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品评价局(European Medicines Evaluation Agency, EMEA)发表了药物基因组学的指导性文件,要求制药企业在药物

开发过程中,提供药物代谢及相互作用的药物基因组学数据,为药物使用剂量提供依据,这些举动标志着“药物基因组学时代”的到来。

2005 年,国际“遗传药理学研究网络(PGRN)”和“药物基因组学知识库(PharmGKB)”设立。2007 年,美国 FDA 首次批准了采用药物基因组学检测方法判断常用抗凝药物——华法林的用量及敏感性。美国 FDA 已批准在 140 余种药物的药品标签中增加药物基因组信息,用于预测不同基因型患者在应用药物时的疗效和不良反应^[27]。药物基因组学已成为指导临床个体化用药、评估严重药物不良反应发生风险的重要工具。通过检测药物代谢酶和药物靶点基因,可指导临床医生针对特定患者选择合适的降压药物和给药剂量,提高降压药物治疗的有效性和安全性。常见降压药物相关基因多态性见表 1。

表 1 常见降压药物相关基因多态性一览表

中文通用药名	基因	位点	基因型	正常用药型	调整用药型
阿替洛尔	<i>ABCB1</i>	87230193	A/G	AA	AG, GG
阿替洛尔	<i>PTGS2</i>	186643950	A/G	AA	AG, GG
阿替洛尔	<i>CACNA1C</i>	2788879	G/A	GG, GA	AA
阿替洛尔	<i>GALNT2</i>	230263844	T/C	CC	TC, TT
阿替洛尔	<i>GALNT2</i>	230294916	C/T	TT	CC, CT
阿替洛尔	<i>PROX1</i>	214159256	T/C	TT	CC, TC
阿替洛尔	<i>LDLR</i>	11227602	C/T	CC, CT	TT
阿替洛尔	-	11028275	A/G	AA, AG	GG
阿替洛尔	-	11018077	C/A	AA, CA	CC
美托洛尔	<i>ADRB1</i>	115805056	G/C	CC	GC, GG
比索洛尔	-	11018077	C/A	AA, CA	CC
氢氯噻嗪	<i>KCNJ1</i>	128733314	C/A	CC	AA, CA
氢氯噻嗪	<i>KCNJ1</i>	128730876	G/C	GG	CC, GC
氢氯噻嗪	<i>KCNJ1</i>	128728067	T/A	AA, TA	TT
氢氯噻嗪	<i>TCF7L2</i>	114732882	T/C	CC, TC	TT
氢氯噻嗪	<i>NELL1</i>	21565079	T/C	TT	CC, TC
氢氯噻嗪	<i>ADD1</i>	2906707	G/T	TT, GT	GG
氢氯噻嗪	<i>NEDD4L</i>	55816791	G/A	AA, GA	GG
氢氯噻嗪	<i>PRKCA</i>	64787573	T/C	CC	TC, TT
氢氯噻嗪	<i>PRKCA</i>	64788827	G/A	AA	GA, GG
氢氯噻嗪	<i>WNK1</i>	988558	C/T	CC, CT	TT
氢氯噻嗪	<i>NOS3</i>	150696111	T/G	GG	TG, TT
氢氯噻嗪	<i>FGF5</i>	81164723	C/T	TT	CT, CC
氢氯噻嗪	<i>EBF1</i>	157838542	G/A	GG	GA, AA
氢氯噻嗪	<i>EBF1</i>	157845402	C/T	CC	CT, TT
氢氯噻嗪	-	62758799	C/G	CC	CG, GG
氢氯噻嗪	-	98786276	A/G	GG	AA, AG
氢氯噻嗪	-	2500871	C/T	TT	CC, CT
氢氯噻嗪	-	11018077	C/A	CC	AA, CA
氯噻酮	<i>ACE</i>	61554194	T/A	AA, TA	TT
螺内酯	<i>NOS3</i>	150696111	T/G	GG	TG, TT
贝那普利	<i>AGT</i>	230849872	C/T	CC	CT, TT
贝那普利	<i>ADRB2</i>	148206440	G/A	GG, GA	AA
贝那普利	<i>AGT</i>	230838331	G/T	TT	GG, GT

续表1

中文通用药名	基因	位点	基因型	正常用药型	调整用药型
贝那普利	<i>MTHFR</i>	11856378	G/A	AA	GA, GG
贝那普利	<i>PRCP</i>	82564294	T/G	TT	GG, TG
贝那普利	<i>CYP11B2</i>	143999600	A/G	AA, AG	GG
贝那普利	<i>AGT</i>	131891820	A/G	AA	AG, GG
贝那普利	<i>BDKRB2</i>	96688767	C/T	TT	CC, CT
贝那普利	<i>MME</i>	154858685	G/A	GG	AA, GA
贝那普利	<i>PTGER3</i>	71377650	T/C	CC, TC	TT
卡托普利	<i>ACE2</i>	15618061	A/G	GG	AA, AG
卡托普利	<i>AGT</i>	131891820	A/G	AA	AG, GG
卡托普利	<i>BDKRB2</i>	96688767	C/T	TT	CC, CT
卡托普利	<i>MME</i>	154858685	G/A	GG	AA, GA
卡托普利	<i>PTGER3</i>	71377650	T/C	CC, TC	TT
依那普利	<i>AGT</i>	131891820	A/G	AA	AG, GG
依那普利	<i>NR3C2</i>	149357475	C/T	TT	CC, CT
依那普利	<i>BDKRB2</i>	96688767	C/T	TT	CC, CT
依那普利	<i>MME</i>	154858685	G/A	GG	AA, GA
依那普利	<i>PTGER3</i>	71377650	T/C	CC, TC	TT
依那普利	-	136154867	G/T	GG, GT	TT
赖诺普利	<i>AGT</i>	131891820	A/G	AA	AG, GG
赖诺普利	<i>ACE</i>	61554194	T/A	AA, TA	TT
赖诺普利	<i>BDKRB2</i>	96688767	C/T	TT	CC, CT
赖诺普利	<i>MME</i>	154858685	G/A	GG	AA, GA
赖诺普利	<i>PTGER3</i>	71377650	T/C	CC, TC	TT
赖诺普利	-	102715947	-/A	--, -A	AA
群多普利	<i>PTPRD</i>	9687487	C/T	CC	CT, TT
群多普利	<i>AGT</i>	131891820	A/G	AA	AG, GG
群多普利	<i>BDKRB2</i>	96688767	C/T	TT	CC, CT
群多普利	<i>MME</i>	154858685	G/A	GG	AA, GA
群多普利	<i>PTGER3</i>	71377650	T/C	CC, TC	TT
咪达普利	<i>AGT</i>	230849872	C/T	CC	CT, TT
咪达普利	<i>CYP11B2</i>	143999600	A/G	AA, AG	GG
咪达普利	<i>AGT</i>	131891820	A/G	AA	AG, GG
咪达普利	<i>BDKRB2</i>	96688767	C/T	TT	CC, CT
咪达普利	<i>MME</i>	154858685	G/A	GG	AA, GA
咪达普利	<i>PTGER3</i>	71377650	T/C	CC, TC	TT
坎地沙坦	<i>CYP11B2</i>	143999600	A/G	GG	AA, AG
坎地沙坦	<i>FUT4</i>	94271663	C/A	CC, CA	AA
厄贝沙坦	<i>APOB</i>	21263900	G/A	GG, GA	AA
氯沙坦	<i>CYP2C9</i>	96741053	A/C	AA	CC, AC
地尔硫革	<i>PLCD3</i>	43208121	A/T	TT, AT	AA
维拉帕米	<i>KCNMB1</i>	169810796	C/T	TT, CT	CC
维拉帕米	<i>PTPRD</i>	9687487	C/T	CC	CT, TT
维拉帕米	<i>NR1H3</i>	47282024	C/T	CC	CT, TT
维拉帕米	<i>CACNA1C</i>	2788879	G/A	AA, GA	GG
维拉帕米	<i>NR1H3</i>	47276675	A/G	AA	AG, GG
维拉帕米	<i>KCNMB1</i>	169805956	C/G	CC, CG	GG
维拉帕米	<i>CACNB2</i>	18708798	A/T	AA	AT, TT
维拉帕米	<i>CACNB2</i>	18549641	G/A	AA, GA	GG
氨氯地平	<i>ACE</i>	61554194	T/A	AA, TA	TT
氨氯地平	<i>CACNA1C</i>	2757769	T/C	CC	TC, TT
氨氯地平	<i>CACNA1C</i>	2222732	T/G	TT	GG, TG
氨氯地平	<i>CACNA1C</i>	2447414	G/C	GG	CC, GC
硝苯地平	<i>SLC14A2</i>	43252883	G/A	AA, GA	GG
硝苯地平	<i>SLC14A2</i>	43262359	G/A	GG	AA, GA
硝苯地平	<i>CACNA1C</i>	2222732	T/G	TT	GG, TG

2.1.1 代谢酶基因的变异影响药物代谢 细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 包含大量的与

药物代谢相关的酶, 是药物代谢的主要酶系, 如 CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 等。这一家族基因的多态性直接关系药物的代谢。

氯沙坦属于 ARB, 是一种常用的抗高血压药。CYP2C9 编码的蛋白属于药物代谢酶——CYP450 家族成员, 负责将氯沙坦催化为活性产物 EXP-3174, 从而进一步发挥降压作用。CYP2C9 基因的某些位点多态性会影响氯沙坦活性产物 EXP-3174 的生成, 进而影响降压效果。携带 CYP2C9*3 等位基因的个体服用氯沙坦后, EXP-3174 的生成减少, 氯沙坦的代谢率降低^[28,29]。口服单剂量氯沙坦 1~6 小时后, CYP2C9*1/*3 基因型个体中氯沙坦的降压作用下降, 需适当增加用药剂量以增强降压疗效。

2.1.2 靶点基因的变异影响药物疗效 某些药物发挥作用的靶点的调控基因会发生变异, 对药物效果产生很大影响, 如果效应靶蛋白发生了变化, 很可能对药物不敏感, 影响药物疗效。

ACEI 是一类常用的降压药物, 血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 是 ACEI 的作用靶点。ACE 基因的内含子 16 存在 288 bp 的 Alu 插入 (insertion) / 缺失 (deletion) 多态性, 会导致 3 种基因型: II (插入纯合子)、ID (插入缺失杂合子) 及 DD (缺失纯合子)^[27]。ACE I/D 多态性可影响血浆 ACE 的水平, DD 基因型个体血浆 ACE 的活性升高, 依那普利治疗后 ACE 活性下降更明显; 初治的高血压患者中, DD 型患者福辛普利的降压疗效增强; 在高血压合并左心室肥大和舒张期充盈障碍的患者中, DD 基因型患者服用依那普利和赖诺普利后心功能改善程度优于 ID 和 II 基因型患者; II 基因型患者应用赖诺普利或卡托普利时肾功能下降更明显^[30,31]。

β 受体阻滞剂是另外一类常用的降压药物, β 肾上腺素受体是该类药物的作用靶点。该受体属于 G 蛋白偶联受体超家族, 通过与 Gs 蛋白偶联调节细胞内 cAMP 和 L 型钙通道的开放频率。β₁ 受体编码基因 *ADRB1* 多态性可影响 β 受体阻滞剂 (如美托洛尔) 的疗效^[32]。如 *ADRB1* 的 *rs1801253* 多态性导致位点 2 种类型的受体 (Arg389 和 Gly389), 其中 Arg389 型受体与 G 蛋白偶联效率

高于 Gly389 型受体。Arg389 纯合子高血压患者应用美托洛尔后, 血压下降程度是 Gly389Arg 杂合子基因型个体的 3 倍; Arg389 纯合子基因型心力衰竭患者应用卡维地洛和美托洛尔治疗后左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) 改善情况更佳。建议临床医师在应用 β 受体阻滞剂前先检测 *ADRB1* 基因多态性, 再根据基因型调整用药剂量, 以提高疗效^[33]。

CACNA1C 基因编码 L 型钙通道的其中一个亚基, 是 CCB 的作用靶点。研究表明, *CACNA1C* 基因的某些位点多态性(如 rs2239050) 与氨氯地平的降压效果有关, 不同的基因型个体服用氨氯地平后的血压下降幅度不同^[27]。

总之, 药物发挥作用的各个环节都可能因基因变异而表现出明显的差异性反应。药物作用的差异表现为药物动力学和药效学的差异。目前, 降压药物种类繁多, 大部分临床医生制订治疗方案主要根据患者的年龄、体重、高血压程度、有无并发症等, 凭经验试验性地选择药物种类和剂量。药物基因组学的应用将从分子水平和微观层面为用药提供有效的参考。精准的用药指南就是要将个体的基因型考虑在内, 量身定制用药方案, 避免用药不当, 真正做到精准的个性化用药。

2.2 药物分类 抗高血压药作用于血压调节系统中的一个或多个部位而发挥作用, 故可根据药物主要作用部位的不同进行药理学分类。此外, 还包括具有协同降压机制的固定复方制剂。

2.2.1 利尿剂 肾小管是利尿剂作用的重要部位, 可根据药物作用部位的不同分为以下 4 类:

(1) 碳酸酐酶抑制剂: 乙酰唑胺可通过抑制碳酸酐酶, 减少近曲小管上皮细胞内 H^+ 的生成, 抑制 H^+-Na^+ 交换, 促进 Na^+ 排出而产生利尿作用。但由于受近曲小管以下各段肾小管代偿性重吸收增加的影响, 该类利尿剂作用弱, 现已少作利尿药使用。

(2) 噻嗪类利尿剂: 主要抑制远曲小管的 Na^+-Cl^- 共同转运载体, 影响尿液的稀释过程, 产生中等强度的利尿作用。根据分子结构又可分为噻嗪型(thiazide-type) 利尿剂(如氢氯噻嗪和苄氟噻嗪) 和噻嗪样(thiazide-like) 利尿剂(如吲达帕胺、氯

噻酮)。这两类药物除了均具有磺胺基团可抑制碳酸酐酶活性外, 其他框架结构均存在很大差异。

(3) 袢利尿剂: 选择性地阻断髓袢升支粗段的 $Na^+-K^+-2Cl^-$ 共同转运载体, 抑制肾对尿液的浓缩过程, 产生强大的利尿作用。

(4) 保钾利尿剂: 螺内酯通过拮抗醛固酮, 间接抑制远曲小管远端和集合管段的钠通道的 K^+-Na^+ 交换, 排钠保钾而产生低效利尿作用; 氨苯蝶啶则直接抑制该段的钠通道而产生利尿作用。阿米洛利可抑制该段的 H^+-Na^+ 交换而排 Na^+ 。

2.2.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 抑制剂主要包括 ACEI、ARB 和肾素抑制剂 3 类药物。ACEI 降低循环中血管紧张素(angiotensin, Ang) II 水平, 消除其直接的缩血管作用; 此外, 其降压作用还可能与抑制缓激肽降解、促进 Ang 1-7 的产生有关。ARB 阻断通过 ACE 和其他旁途径参与生成的 Ang II 与 Ang I 型受体相结合, 发挥降压作用。肾素抑制剂能够抑制血管紧张素原分解产生 Ang I, 降压疗效与 ACEI、ARB 比较无优势, 应用受限。直接肾素抑制剂是通过抑制肾素的活性发挥降压作用, 但目前尚未在我国上市。

2.2.3 钙通道阻滞剂 根据其化学结构和药理作用可分为两大类: ①二氢吡啶类 CCB: 主要作用于血管平滑肌上的 L 型钙通道, 发挥舒张血管和降压作用; ②非二氢吡啶类 CCB: 对窦房结和房室结处的钙通道具有选择性, 其扩张血管强度弱于二氢吡啶类 CCB, 但是负性变时、降低交感神经活性作用是二氢吡啶类 CCB 不具备的。

不同制剂的二氢吡啶类 CCB 作用持续时间、对不同血管的选择性及药代动力学不同, 其降压效果和不良反应存在一定差异。

2.2.4 肾上腺素能受体阻滞剂

(1) β 受体阻滞剂: 通过选择性地与 β 受体结合产生多种降压效应, 如降低心输出量、减少肾素释放及中枢交感神经冲动等。根据对 β_1 受体的相对选择性, β 受体阻滞剂可分为: ①非选择性 β 受体阻滞剂; ②选择性 β_1 受体阻滞剂; ③非选择性、作用于 β 和 α_1 受体的阻滞剂。还可分为脂溶性或水溶

性, 以及具有或不具有内在拟交感活性等类型。各种 β 受体阻滞剂在药理和药代动力学方面相差较大。

(2) α_1 受体阻滞剂: 该类药物选择性阻滞血液循环或中枢神经系统释放的儿茶酚胺与突触后 α_1 受体相结合, 通过扩张血管产生降压效应。

2.2.5 交感神经抑制剂

(1) 中枢性降压药: 以可乐定和甲基多巴为代表, 激活延髓中枢 α_2 受体, 抑制中枢神经系统释放交感神经冲动而降低血压; 因降低压力感受器的活性可出现直立性低血压。

(2) 交感神经末梢抑制药: 利血平阻断去甲肾上腺素向其储存囊泡的转运, 减少交感神经冲动传递, 降低外周血管阻力, 消耗脑内儿茶酚胺。

2.2.6 直接血管扩张剂 代表药物为胍屈嗪, 直接扩张小动脉, 降低外周血管阻力, 增加心输出量及肾血流量, 但有反射性交感神经激活作用; 由于新的血管扩张剂的出现, 该药已很少使用。

2.2.7 具有降压作用的其他药物

2.2.7.1 硝酸酯类^[34] 硝酸酯类药物的临床应用已有上百年的历史, 是常用的心血管药物之一。临床常用的硝酸酯类药物有3种: 硝酸甘油、硝酸异山梨酯及5-单硝酸异山梨酯。

(1) 药理作用: 对各种平滑肌均有舒张作用, 但对血管平滑肌作用最强。不同的硝酸酯类药物作用强度不同, 不同剂量对血管作用的敏感性也不同。常规剂量硝酸酯类药物可扩张静脉, 减少回心血量, 降低心脏前负荷和室壁张力; 另外可直接扩张冠状动脉, 解除冠状动脉痉挛。因此, 临床上常用于心绞痛和心力衰竭的治疗。较大剂量的硝酸酯类药物能舒张外周阻力血管和心肌阻力血管, 从而降低血压。

(2) 作用机制: 硝酸酯在血管平滑肌与细胞内巯基结合产生一氧化氮, 激活鸟苷酸环化酶, 使鸟苷酸生成增加, 后者促使血管平滑肌钙内流减少, 导致血管舒张。

(3) 临床应用: 常用于心绞痛、心力衰竭及高血压急症或亚急症的治疗, 对部分难治性高血压患者也有一定的疗效。部分老年高血压合并冠心病患者应用此类药物会出现明显的血压下降, 应引起关注和重视。

2.2.7.2 ATP-敏感性钾通道开放剂 20世纪80年代初, Noma首先报道心肌细胞膜存在ATP敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channel, K_{ATP} 通道), 随后研究证实, 该通道也存在于骨骼肌^[35]、平滑肌^[36]、胰腺 β 细胞^[37]、脑^[38]、垂体^[39]、肾脏^[40]及细胞器(线粒体)^[41]等, 在体内发挥着重要的生理和病理生理作用。

(1) 药理作用: 不同组织的钾通道开放可产生不同的药理作用。血管平滑肌细胞 K_{ATP} 通道开放具有抗心绞痛和抗高血压作用; 胰腺 β 细胞 K_{ATP} 通道开放可抑制胰岛素分泌; 激活心肌线粒体膜 K_{ATP} 通道可产生抗心肌缺血作用。

(2) 作用机制: K_{ATP} 通道开放, 引起平滑肌细胞超极化, 抑制钙离子内流, 从而舒张血管。这一机制发现后, 许多“老的”抗高血压药如二氮嗪和米诺地尔被重新归类为 K_{ATP} 通道开放剂。随后研究发现, K_{ATP} 通道开放剂不仅扩张周围动脉和冠状动脉, 还能减轻心肌缺血-再灌注损伤, 促进缺血-再灌注后心功能的恢复, 缩小心肌梗死范围, 因而对缺血心肌具有重要的保护作用, 其机制与部分 K_{ATP} 通道开放剂能开放心肌细胞内线粒体膜 K_{ATP} 通道有关。

(3) 临床应用: 常用于心绞痛^[42,43]和高血压的治疗。我国上市的尼可地尔可用于治疗稳定性冠心病、冠状动脉微血管病变及冠状动脉痉挛。具有我国知识产权的 K_{ATP} 通道开放剂I类新药——埃他卡林^[44], 临床前研究证明具有较好的降压作用, 并已完成I~III期临床试验。

2.2.7.3 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂 钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose co-transporter, SGLT)2抑制剂是一种新型的降糖药, 可以同时控制血压和血糖^[45]。达格列净、恩格列净及坎格列净已在美国和欧盟获准上市。

(1) 药理作用: 达格列净单用或联合降糖药或联合胰岛素治疗可以降低2型糖尿病患者的空腹血糖和糖化血红蛋白水平。SGLT2抑制剂可以降低糖尿病患者的体重和血压^[46,47]。

(2) 作用机制: SGLT在体内主要负责肾脏对葡萄糖的重吸收, 以主动转运方式逆浓度梯度转运

葡萄糖。SGLT2 抑制剂通过抑制近曲小管葡萄糖的重吸收、促进尿糖排泄从而降低血糖。但确切的降压机制仍不明确,目前认为 SGLT2 抑制剂具有导致尿糖增加的渗透性利尿作用,通过减少容量使血压降低。

(3) 临床应用:在美国、欧盟及日本已获批准上市,用于治疗 2 型糖尿病。

2.2.7.4 其他具有降压作用的药物 ①噻唑烷二酮类药物和双胍类降糖药:前者为新型胰岛素增敏剂,其降压机制主要通过 PPAR γ 激活后增加胰岛素敏感性,保护血管内皮功能降低血压;后者降压机制可能与抑制交感神经兴奋性、抑制肾小管细胞水钠重吸收,从而减轻容量负荷有关。②他汀类药物:研究发现他汀类药物有轻度的降压作用,可能与其抗炎、抗氧化及抑制血管平滑肌增殖有关。③抗震颤麻痹药如左旋多巴、磷酸二酯酶-5 抑制剂西地那非、抗心律失常药利多卡因等均有不同程度的降压作用。

高血压患者往往合并多种危险因素和伴随疾病,临床上可能需要多种药物联合治疗,此时不仅要选择合适的降压药,更应关注联合用药中非降压药的降压作用。

3 用药原则及规范

降压药物应用应遵循下列四项原则:①剂量原则:一般人群采用常规剂量,老年人从小剂量开始;②优先原则:优先选择长效制剂(从长时疗效和平稳性考虑)和固定复方制剂(从依从性考虑);③联合原则:联合用药(2 级高血压或高危人群);④个体化原则:依据不同合并症和患者对药物不同的耐受性给予个体化用药。

(1) 剂量原则:一般患者采用常规剂量;老年人和高龄老年人初始治疗时通常采用较小的有效治疗剂量,并根据需要逐渐增加剂量^[48]。左室肥厚和微量白蛋白尿患者选用 RAAS 抑制剂时宜逐渐增加至负荷剂量^[48-52]。

(2) 优先原则:优先使用每日 1 次给药而有持续 24 小时降压作用的长效制剂,以有效控制夜间和晨峰血压,更有效地预防心脑血管病并发症的发生^[53-57]。如使用中、短效制剂,则需每日 2~3 次

给药,以达到平稳控制血压的目的。对需要联合治疗的患者,为了提高治疗达标率和患者依从性,优先推荐单片复方制剂^[58,59]。

(3) 联合原则:对单药治疗未达标者或 2 级以上高血压患者原则上可采用联合治疗方案;对老年患者起始即可采用小剂量 2 种药物联合治疗,或用固定复方制剂。

(4) 个体化原则:根据患者合并症、药物疗效及耐受性,同时考虑患者个人意愿及长期经济承受能力,选择适合患者个体的降压药物。

3.1 利尿剂

3.1.1 概述 利尿剂用于降压治疗已逾半个世纪。多项临床研究证实,此类药物降压效果好,价格低廉,且可显著降低心血管事件的发生率和总死亡率。因此,国内外相关指南均充分肯定了利尿剂在降压治疗中的地位,并将其作为治疗难治性高血压的基础用药。临床应用最多的是噻嗪类利尿剂,以此为基本组成的固定复方制剂有助于提高降压疗效,减少不良反应,改善患者依从性,因而受到越来越多的关注。

3.1.2 分类 鉴于碳酸酐酶抑制剂的临床应用非常少见,本指南并未涉及。本指南仅对袢利尿剂、噻嗪类利尿剂及保钾利尿剂进行阐述。

(1) 袢利尿剂:主要作用于髓袢升支粗段髓质部,抑制 NaCl 的主动重吸收,导致外髓部渗透梯度难以形成,影响尿液浓缩过程。其利尿作用强大,属于强效利尿剂。临床常用药物包括呋塞米、布美他尼、托拉塞米。

(2) 噻嗪类利尿剂:该类药物作用于远曲小管始端,减少 NaCl 和水的重吸收,属于中效利尿剂。根据化学结构不同又分为噻嗪型利尿剂和噻嗪样利尿剂,后者持续作用时间更长。噻嗪型利尿剂的基本化学结构由苯并噻二嗪环和磺酰胺基组成,包括氢氯噻嗪和苄氟噻嗪。噻嗪样利尿剂化学结构不同于噻嗪型利尿剂,但含有磺酰胺基,包括氯噻酮、吲达帕胺及美托拉宗。噻嗪样利尿剂具有扩张血管作用,且为降压的主要作用。

(3) 保钾利尿剂:分为两类,一类抑制远曲小管和集合管的 Na⁺-H⁺ 共同转运体,抑制 Na⁺ 重吸

收并减少 K^+ 分泌, 其作用不依赖醛固酮, 代表药物包括氨苯蝶啶和阿米洛利。另一类为醛固酮受体拮抗剂, 可与醛固酮受体结合, 竞争性拮抗醛固酮的排钾保钠作用, 代表药物包括螺内酯和依普利酮。上述两类药物利尿作用较弱, 属于弱效利尿剂。

3.1.3 用药原则

3.1.3.1 主要适应人群: 利尿剂适用于大多数无禁忌证的高血压患者的初始和维持治疗, 尤其适合老年高血压、难治性高血压、心力衰竭合并高血压、盐敏感性高血压等患者。

(1) 老年高血压: 老年收缩期高血压 (SHEP) 研究是一项大规模、多中心、随机双盲的安慰剂对照试验。该研究旨在评价氯噻酮对老年高血压患者卒中及其他重要临床事件的预防作用。结果显示氯噻酮可显著降低卒中、非致死性心力衰竭及心肌梗死的发生率。高龄老年高血压研究 (HYVET) 也发现, 80 岁以上的高血压患者接受以吲达帕胺缓释片为基础、必要时加用培哚普利的降压方案显著降低了全因死亡率和致死性卒中的发生率, 并显著减少了致死性和非致死性心力衰竭的发生。由于老年高血压患者对盐更敏感, 且常表现为低肾素活性, 因此利尿剂更适合老年高血压患者。

(2) 难治性高血压: 盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏终点试验-降压分支研究 (ASCOT-BPLA) 是一项迄今为止规模最大、在高血压且至少合并其他 3 项危险因素人群中评价不同降压治疗方案长期有效性的临床研究, 其难治性高血压亚组分析包括 1411 例患者, 在已使用 3 种降压药物的基础上加用螺内酯 (平均剂量为 25 mg), 中位治疗时间为 1.3 年, 结果显示: 治疗后患者血压降低 21.9/9.5 mmHg, 并显著提高达标率。

美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 2008 年发表的难治性高血压诊断、评估和治疗的声明指出: 未应用利尿剂或利尿剂剂量不足是导致难治性高血压的原因之一, 增加利尿剂剂量是控制难治性高血压的主要手段, 难治性高血压患者液体容量负荷重, 利尿剂尤其是长效利尿剂的合理应用对血压控制至关重要。

(3) 心力衰竭合并高血压: 心力衰竭是高血压

的常见并发症, 不论是急性心力衰竭还是慢性心力衰竭失代偿期均伴有水钠潴留, 袢利尿剂和噻嗪类利尿剂具有利尿排钠作用, 有效缓解症状, 因而心力衰竭是利尿剂的强适应证。对于高血压合并心力衰竭患者, 特别是轻微液体潴留患者, 各国指南均推荐噻嗪类利尿剂作为治疗首选。如单独使用噻嗪类利尿剂不能控制液体潴留, 则改用或加用袢利尿剂。噻嗪类利尿剂和袢利尿剂作用部位不同, 联用可以增加利尿效果。

(4) 高盐摄入与盐敏感性的高血压: 我国居民平均食盐摄入量显著高于 WHO 建议的标准, 并且我国人群中盐敏感者更多, 占 15% ~ 42%。高血压患者中 50% ~ 60% 为盐敏感者, 有高血压家族史的成人中盐敏感者占 65%, 青少年中盐敏感者占 45%。黑人、老年人、停经女性、糖尿病、肥胖及代谢综合征患者中盐敏感者比例较高。盐敏感性高血压是高血压的一种特殊类型, 属于难治性高血压。盐敏感性高血压患者的血压水平与食盐摄入量的关系更为密切, 因而更应严格控制食盐的摄入量。对于此类患者, 利尿剂、CCB 可作为首选治疗药物, 盐摄入 > 12 g/d 的高血压患者可以考虑优先使用低至中剂量的噻嗪类利尿剂, 同时由于高盐饮食可激活局部组织 RAAS, 因此也可联合应用 ACEI 或 ARB。

(5) 其他适用人群: 低肾素型高血压、黑人高血压、肥胖人群的高血压患者应用利尿剂也具有较好的降压效果。

3.1.3.2 临床用药注意事项: 痛风患者禁用噻嗪类利尿剂, 高血钾与肾衰竭患者禁用醛固酮受体拮抗剂。此外, 长期大剂量应用利尿剂单药治疗时还需注意其导致电解质紊乱、糖代谢异常、高尿酸血症、体位性低血压等不良反应的可能性。

利尿剂较少单独使用, 常作为联合用药的基本药物使用。由于单药治疗往往仅能使一小部分高血压患者血压达标, 多数患者需要联合用药。研究表明, 联合应用小剂量利尿剂与其他降压药物 (如 ACEI、ARB 或 CCB) 较足量单药治疗降压效果更明显, 且不良反应小, 临床获益多。利尿剂能够加强其他抗高血压药物的降压疗效, 优势互补。这种强化作用依赖于利尿剂减少体液容量以及预防其他

降压药物应用后液体潴留作用。利尿剂与 β 受体阻滞剂联合应用可能增加糖尿病易感人群的新发糖尿病风险,因此,应尽量避免这两种药物联合使用。如两种药物联用时血压仍未达标,则需换用另外两种药物或联用三种药物,此时推荐使用有效剂量的ACEI或ARB、CCB及利尿剂联用。

严重肾功能不全,特别是终末期肾病患者,应用噻嗪类利尿剂治疗时降压效果差,此时可选用呋塞米等袂利尿剂。利尿剂单药大剂量长期应用时不良反应(特别是电解质紊乱与血糖、血脂、嘌呤代谢紊乱)的发生率较高,故一般不建议采取此种用药方式。单药治疗推荐使用中小剂量。小剂量利尿剂与ACEI、ARB或CCB联用可改善降压效果并降低不良反应发生风险。

3.1.4 单药应用与联合治疗方案推荐 对于适于利尿剂治疗的高血压患者,一般以中小剂量(如氢氯噻嗪12.5~25 mg或吲达帕胺1.25 mg或1.5 mg)作为初始治疗。若中小剂量噻嗪类利尿剂治疗未能使血压达标,不建议继续增加剂量,应在此基础上加用ACEI、ARB或CCB。由于少数患者接受噻嗪类利尿剂治疗时可能发生低血钾,故需注意监测血钾水平的变化,可在开始用药2~4周后检测血

液电解质。若患者无低血钾表现,此后每年复查1~2次即可。联合应用利尿剂与ACEI、ARB治疗可降低低血钾发生率。痛风是噻嗪类利尿剂治疗的禁忌证。对于无痛风病史的单纯性高尿酸血症患者,虽然不是利尿剂治疗的绝对禁忌证,但不建议将利尿剂作为首选治疗药物,可作为其他种类药物治疗后血压不能达标时的二线或三线治疗药物。

2013年欧洲高血压学会(European Society of Hypertension, ESH)/ESC指南指出,利尿剂与ACEI、ARB或CCB联用为理想的治疗方案。利尿剂与CCB联用方案更适于低肾素型高血压如多数老年高血压患者。JNC 8、AHA/美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)科学建议和美国高血压学会(American Society of Hypertension, ASH)/国际高血压学会(International Society of Hypertension, ISH)指南均认为噻嗪类利尿剂与ACEI、ARB及CCB所组成的联合方案是合理的,而前者应作为难治性高血压的基础用药。

常用利尿剂的单药应用见表2,利尿剂临床应用推荐见表3。

表2 常用利尿剂的单药应用

中文通用药名	英文药名	达峰时间(小时)	半衰期(小时)	常用剂量
氢氯噻嗪	Hydrochlorothiazide	4	9~10	12.5~25 mg, qd
苄氟噻嗪	Bendroflumethiazide	6~12	9	5~15 mg, qd
氯噻酮	Chlorthalidone	2	35~50	25~100 mg, qd
吲达帕胺	Indapamide	1~2	14~18	1.25~2.5 mg, qd
阿米洛利	Amiloride	6~10	6~9	5~10 mg, qd
螺内酯	Spironolactone	48~72	13~24	10~40 mg, qd~bid

表3 利尿剂应用推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
所有高血压患者的初始及维持治疗	I	A	48, 54, 60-71
老年高血压患者	I	A	62, 64, 48
难治性高血压患者	I	A	61, 65
高血压合并心力衰竭	I	C	
高盐摄入与盐敏感性高血压	I	C	

3.2 钙通道阻滞剂

3.2.1 概述 钙通道是细胞膜上对钙离子具有高度选择性通透能力的亲水性孔道。钙离子通过钙通道进入细胞内,参与细胞跨膜信号传导过程,介导兴奋-收缩偶联和兴奋-分泌偶联、维持细胞正常形

态和功能完整性、调节血管平滑肌的舒缩活动等。一旦细胞内钙超载,将导致一系列病理生理过程,如高血压等。在治疗高血压的药物中,CCB已经应用于临床多年,其卓越的降压疗效、广泛的联合降压潜能、优越的心脑血管保护作用使其在当今的抗高血压治疗、降低心脑血管发病率及死亡率方面占据了重要地位。

3.2.2 CCB的分类

3.2.2.1 根据与血管和心脏的亲合力分类:根据CCB与动脉血管和心脏的亲合力及作用比将其分为二氢吡啶类CCB与非二氢吡啶类CCB,二氢

吡啶类 CCB 主要作用于动脉,而非二氢吡啶类 CCB——苯烷胺类(如维拉帕米)和苯噻嗪类(如地尔硫草)的血管选择性差,对心脏具有负性变时、负性传导及负性变力作用。

3.2.2.2 根据与钙通道亚型的亲和力分类:根据 CCB 与钙通道亚型的亲和力不同将其分为 L 型、L/N 型或 L/T 型(双通道)及 L/N/T 型(三通道) CCB。

(1) L 型钙通道大量存在于体内心肌细胞、窦房结、房室结、骨骼肌、血管平滑肌细胞及神经元等组织中,介导长时间的钙离子内流并且失活缓慢,其在心脏兴奋-收缩偶联及冲动传导等方面发挥重要作用,同时影响血管平滑肌的紧张度。二氢吡啶类、苯烷胺类及苯噻嗪类 CCB 均能抑制 L 型钙通道的开放,从而达到外周血管扩张、动脉血压降低的作用。

(2) T 型钙通道控制自主活性细胞(如心脏起搏细胞或丘脑神经元)的激活、激素分泌的调节及组织生长和发育,其在肾小球出/入球小动脉上均有分布,故具有阻滞 T 型钙通道的 CCB 可以同时扩张出/入球小动脉,降低肾小球内压力,作用类似于 RAAS 抑制剂。

(3) N 型钙通道主要分布于交感神经系统,可以阻断去甲肾上腺素的释放。研究发现,能够选择性阻滞 N 型钙通道的二氢吡啶类 CCB 可以在控制血压的同时不引起交感神经兴奋,且不增加心率,甚至对伴有左室肥厚的高血压患者在治疗后对左室舒张功能亦有明显的改善作用。另外, N 型钙通道也同时分布于出/入球小动脉,通过阻断 N 型钙通道同时扩张出/入球小动脉,降低肾小球内压力。

(4) 同时能阻断 L 型钙通道与 T 型钙通道的马尼地平的同时能阻断 L 型钙通道和 N 型钙通道的西尼地平均为双通道 CCB,而同时能阻断 L、T、N 型钙通道的贝尼地平为三通道 CCB。

3.2.2.3 根据药代动力学和药效动力学特点分类:根据 CCB 在体内的药代动力学和药效动力学特点将每一亚型的药物分为第一、二、三代。第一代 CCB 多为短效,生物利用度低,药物血浆浓度波动大,用药后快速导致血管扩张和交感神经系统激活,易引起反射性心动过速、心悸和头痛(如硝苯地平片);由于此类药物的半衰期短、清除率高,

作用持续时间短,使其对血压的控制时间短,很难实现 24 小时有效覆盖。第二代 CCB 通过改革为缓释或控释剂型而使药代动力学特性有了明显改善(如硝苯地平控释片,以独特的胃肠膜控制技术和零级释放模式使药物 24 小时均匀释放,保证了药物治疗的长效性和平稳性)。第三代 CCB 包括长血浆半衰期的氨氯地平、左旋氨氯地平以及长组织半衰期的乐卡地平和拉西地平,长组织半衰期 CCB 与血管平滑肌细胞膜的磷脂双分子层紧密结合,具有“膜控”特点,血压下降速度平缓,波动小,降低血压呈平稳趋势;第三代 CCB 均具有起效平缓、作用平稳、持续时间长、抗高血压谷峰比值高的特点,因此患者血压波动小。一般来说第二代的硝苯地平控释片和第三代的 CCB 都具有一天一次、有效平稳降压的作用。

3.2.3 用药原则

3.2.3.1 适应证:CCB 降压疗效强,药效呈剂量依赖性,适用于轻、中、重度高血压,其中二氢吡啶类 CCB 优先选用的人群包括:

(1) 容量性高血压(如老年高血压、单纯收缩期高血压及低肾素活性或低交感活性的高血压)患者,而这些药理学特点更符合我国老年高血压患者的病理生理特点。大量的临床循证研究和临床实践证实,CCB 降压作用不受高盐饮食影响,尤其适用于生活中习惯高盐摄入和盐敏感性高血压患者。

(2) 合并动脉粥样硬化的高血压(如高血压合并稳定性心绞痛、颈动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化及高血压合并周围血管病)患者。CCB 通过影响钙离子生理活动和亲脂性高的特性而影响动脉粥样硬化进展的多个环节,多项大型临床研究均证实 CCB 在临床抗高血压的同时能够延缓动脉血管壁上的动脉粥样硬化病变进展,国内外多部高血压指南均确定 CCB 在抗高血压的同时具有抗动脉粥样硬化作用。

非二氢吡啶类 CCB 的药理特点包括松弛血管平滑肌、扩张血管及负性肌力、负性变时作用,故此类药物更适用于高血压合并心绞痛、高血压合并室上性心动过速及高血压合并颈动脉粥样硬化患者。

3.2.3.2 禁忌证:二氢吡啶类 CCB 可作为一线降

压药用于各组年龄段、各种类型的高血压患者,疗效的个体差异较小,只有相对禁忌证,无绝对禁忌证。

(1) 二氢吡啶类 CCB 具有明确的血管扩张作用,短、中效 CCB 在降压的同时会出现反射性心率加快。相对禁忌用于高血压合并快速性心律失常患者。

(2) 由于非二氢吡啶类 CCB 的心脏亲和性及其对心肌、窦房结功能、房室传导的负性肌力和负性传递作用,维拉帕米与地尔硫草应禁用于二至三度房室传导阻滞患者,并相对禁用于心力衰竭患者。

3.2.3.3 临床用药注意事项

(1) CCB 扩张血管降压,短、中效 CCB 在扩血管的同时,由于血压下降速度快,会出现反射性交感激活、心率加快及心肌收缩力增强,使血流动力学波动并抵抗其降压作用,故应尽量使用长效制剂,以达到降压平稳持久有效,同时不良反应小,患者耐受性好,依从性高。

(2) 非二氢吡啶类 CCB——维拉帕米与地尔硫草均有明显的负性肌力作用,应避免用于左室收缩功能不全的高血压患者。

(3) 非二氢吡啶类 CCB 有明显的负性传导作用,合并心脏房室传导功能障碍或病态窦房结综合征的高血压患者应慎用维拉帕米、地尔硫草。同时,非二氢吡啶类 CCB + β 受体阻滞剂可诱发或加重缓慢性心律失常和心功能不全。

3.2.4 单药应用与联合治疗方案推荐

(1) CCB 通过松弛血管平滑肌、扩张血管而降低血压,此类药几乎适用于所有类型的高血压患者,降压效果明确,控制血压达标率较高。

(2) CCB 对代谢无不良影响,更适用于糖尿病与代谢综合征患者的降压治疗。

(3) 临床主要推荐应用的以 CCB 为基础的优化联合治疗方案包括:①二氢吡啶类 CCB + ARB (ACOMPLISH 研究^[72]);②二氢吡啶类 CCB + ACEI (ASCOT 研究^[61]);③二氢吡啶类 CCB + 噻嗪类利尿剂 (FEVER 研究^[55]);④二氢吡啶类 CCB + β 受体阻滞剂 (HOT 研究^[73])。

(4) 以长效二氢吡啶类 CCB 为基础的联合降压治疗不良反应小、疗效好,CCB + RAAS 抑制剂,前者直接扩张动脉,后者通过阻断 RAAS,既扩张

动脉又扩张静脉,同时 CCB 产生的踝部水肿可被 ACEI 或 ARB 消除。

(5) 苯磺酸氨氯地平(压氏达)是我国目前通过欧州 GMP 和美国 FDA 双认证的唯一国产 CCB,具有药物质量标准高、价格低、临床疗效好的优势。

(6) 左旋氨氯地平是我国自主研发的具有知识产权的 CCB(见本指南“4 国产创新药物”部分),适合我国高血压患者的治疗。

常用 CCB 的单药应用见表 4, CCB 应用推荐见表 5。

3.3 血管紧张素 II 受体拮抗剂

3.3.1 概述

ARB 是继 ACEI 后对高血压及心血管病等具有良好疗效的作用于 RAAS 的一类降压药物。虽然 ARB 与 ACEI 降压和心血管保护作用有许多相似之处,但 ARB 作用于 Ang II 受体水平,更充分、更直接地阻断 RAAS,避免了“Ang II 逃逸现象”,具有较好的降压效果;无 ACEI 的干咳、

表 4 常用 CCB 的单药应用

中文通用药名	英文药名	达峰时间(小时)	消除半衰期(小时)	常用剂量
硝苯地平	Nifedipine	0.5 ~ 1	1.7 ~ 3.4	10 ~ 30 mg, tid
硝苯地平缓释	Nifedipine sustained release	1.6 ~ 4	1.7 ~ 3.4	10 ~ 20 mg, bid
硝苯地平控释	Nifedipine controlled release	首剂达峰 6 ~ 12 小时,连续服药血浆药物浓度波动小	1.7 ~ 3.4	30 ~ 60 mg, qd
尼群地平	Nitrendipine	1 ~ 2	10 ~ 22	10 ~ 20 mg, tid
尼莫地平	Nimodipine	1 ~ 1.5	1.1 ~ 1.7	30 ~ 60 mg, qid
佩尔地平	Perdipine	14.2 ~ 16.9	7.6 ~ 8.6	40 mg, bid
氨氯地平	Amlodipine	6 ~ 12	35 ~ 50	2.5 ~ 10 mg, qd
左旋氨氯地平	Levamlodipine	6 ~ 12	35 ~ 50	2.5 ~ 5 mg, qd
拉西地平	Lacidipine	0.5 ~ 1.5	12 ~ 15	4 ~ 8 mg, qd
乐卡地平	Lercanidipine	1.5 ~ 3	8 ~ 10	10 ~ 20 mg, qd
非洛地平	Felodipine	2.5 ~ 5	11 ~ 16	5 ~ 10 mg, qd
西尼地平	Cilnidipine	2.8 ~ 3.7	5.2 ~ 8.1	5 ~ 10 mg, qd
贝尼地平	Benidipine	0.8 ~ 1.1	0.9 ~ 1.7	2 ~ 12 mg, qd
马尼地平	Manidipine	1 ~ 4	3.9 ~ 7.9	10 ~ 20 mg, qd
地尔硫草	Diltiazem	1 ~ 2	3.5	30 ~ 90 mg, bid ~ tid
地尔硫草缓释	Diltiazem sustained release	6 ~ 11	3.5	90 mg, qd ~ bid
维拉帕米缓释	Verapamil sustained release	5 ~ 7	12	120 ~ 240 mg, qd ~ bid

注: CCB: 钙通道阻滞剂

表5 CCB应用推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
推荐用于所有高血压患者作为初始治疗及维持治疗	I	A	74, 75
推荐用于老年单纯收缩期高血压患者以预防心血管事件	I	A	76, 77
推荐用于合并动脉粥样硬化的高血压患者以预防卒中	I	A	78-82
推荐用于合并左室肥厚的高血压患者以预防心血管事件	II a	B	74, 75, 83
推荐用于合并稳定性冠心病的高血压患者	I	A	79, 81, 84, 85

注: CCB: 钙通道阻滞剂

血管神经性水肿等不良反应, 患者治疗依从性更高^[86-88], ARB已成为一线降压药物, 在临床广泛应用^[89]。

3.3.2 分类

(1) 二苯四咪唑类: 如氯沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、坎地沙坦、阿利沙坦等。

(2) 非二苯四咪唑类: 如伊贝沙坦。

(3) 非杂环类: 如缬沙坦等。ARB类均有苯丙咪唑环, 但每种药物因对咪唑环的修饰各不相同, 导致理化特性不同, 如脂溶性、组织穿透性、对Ang II 1型(AT₁)受体/Ang II 2型(AT₂)受体亲和力等存在差异, 因此, 不同ARB的半衰期和降压效果也有所不同, 如替米沙坦以特异的异芳香基团修饰, 使该药具有较强的脂溶性和组织穿透性, 与AT₁受体亲和力更高, 对Ang II拮抗性更强, 具有强效、长效(半衰期为24小时)、安全等特点。

3.3.3 用药原则

3.3.3.1 适应证: ARB降压药效呈剂量依赖性, 但不良反应并不随剂量增加而增加, 适用于轻、中、重度高血压患者。

ARB通过有效拮抗Ang II与AT₁受体结合引起的各种有害作用, 增加了Ang II和AT₂受体结合所产生的有益效应, 同时也使Ang II转化为Ang 1-7, 发挥心血管保护作用。因此, ARB除了降压作用外, 还具有保护心血管和肾脏及改善糖代谢的作用^[90,91], 优先选用的人群包括高血压合并左室肥厚、高血压合并心功能不全、高血压合并心房颤动、高血压合并冠心病、高血压合并糖尿病肾病、高血压合并微量白蛋白尿或蛋白尿、高血压合并代谢综合征及不能耐受ACEI的患者。

3.3.3.2 禁忌证

(1) ARB可致畸, 禁用于妊娠高血压患者。

(2) ARB扩张肾小球出球小动脉, 导致肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降, 肌酐和血钾水平升高, 高血钾或双侧肾动脉狭窄患者禁用。

3.3.3.3 临床用药注意事项

(1) ARB扩张肾小球出球小动脉作用强于扩张肾小球入球小动脉, 使肾小球滤过压下降, 肾功能减退, GFR降低, 血肌酐和血钾水平升高。因此, 对慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)4期或5期患者, ARB初始剂量减半并严密监测血钾、血肌酐水平及GFR的变化。血肌酐水平 $\geq 265 \mu\text{mol/L}$ (3 mg/dl)者, 慎用ARB。

(2) 单侧肾动脉狭窄患者使用ARB应注意患侧及健侧肾功能变化。

(3) 急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)或心力衰竭患者先从小剂量ARB起始(约常规剂量的1/2), 避免首过低血压反应, 逐渐增加至患者能够耐受的靶剂量。

(4) 对高钾血症和肾损害患者, 避免使用ARB+ACEI, 尤其是ARB+ACEI+醛固酮受体拮抗剂(螺内酯)。

(5) ARB致咳嗽的发生率远低于ACEI, 但仍有极少数患者出现咳嗽。

3.3.4 单药应用与联合治疗方案推荐

(1) 常规剂量ARB可使1~2级高血压患者的血压平均下降10/5 mmHg, 降压效果与ACEI、CCB、 β 受体阻滞剂及利尿剂相当; 剂量翻倍, 血压进一步下降30%左右。基础血压越高, ARB降压幅度越大。因此, 对于1级中青年高血压, 尤其是ARB强适应证人群, 可优先选用单剂量ARB; 4周后血压不达标者, 可增加至足剂量或联合利尿剂或CCB。

(2) 对于2级以上高血压患者, 起始联合治疗(ARB+利尿剂或ARB+CCB)4周后血压仍不达标者, 可增加ARB、CCB或利尿剂的用量, 或三药联合如ARB+CCB+利尿剂, 4周后血压仍未达标, 应通过24小时血压监测或家庭自测血压,

排除白大衣效应, 确认血压未达标者, 可加用 β 受体阻滞剂或 α 受体阻滞剂或醛固酮受体拮抗剂(螺内酯), 有时仅需改变服药时间, 如将ARB改为晚上服用即可控制夜间或晨起高血压(时间治疗学), 尤其对高血压合并糖尿病、高血压合并CKD或高血压合并肥胖等患者; 如血压仍不达标建议转高血压专科进一步诊疗。

(3) ARB + 利尿剂或ARB + CCB均是各国高血压指南推荐的优化联合方案, 因为双药降压机制不同, 互补性强, ARB可抑制噻嗪类利尿剂所致的RAAS激活和低血钾等不良反应, 利尿剂减少ARB扩血管时由于肾脏压力利钠机制而引起的水钠潴留, 增强ARB疗效。同样, ARB也可抑制二氢吡啶类CCB引起的RAAS激活和下肢水肿等不良反应。二者优化联合降压效果增强, 不良反应减少。

(4) 降压治疗的核心方式是24小时降压达标并长期保持。个体化选择降压方案是降压治疗的基本原则, 不同降压方案均有其适合的高血压患者。ARB + 利尿剂适用于高盐负荷及盐敏感性高血压、老年和高龄老年高血压、高血压合并糖尿病、高血压合并心功能不全、高血压合并肥胖等患者, 而ARB + CCB优先适用于老年高血压、高血压合并糖尿病、高血压合并冠心病、高血压合并CKD或外周血管病患者。ARB + 利尿剂或ARB + CCB组成的固定复方制剂可明显提高治疗依从性和降压达标率, 是高血压治疗的必经之路。目前不推荐ARB + β 受体阻滞剂, 避免使用ACEI + ARB联合治疗, 因为ARB + β 受体阻滞剂降压机制部分重叠, 降压效果不能显著增加(1 + 1 < 2); 而ACEI + ARB有增加高钾血症的风险, 且对心血管及肾脏保护无协同作用。

常用ARB的单药应用见表6, ARB应用推荐见表7。

3.4 血管紧张素转化酶抑制剂

3.4.1 概述 ACE是一种非特异的酶, 可使Ang I转化为强效缩血管物质——Ang II, 并催化缓激肽等肽类扩血管物质的降解, 导致血压升高、交感活性增强等一系列病理生理过程。ACEI是通过竞争性地抑制ACE而发挥降压作用的一类药物。自20

表6 常用ARB的单药应用

中文通用药名	英文药名	达峰时间(小时)	半衰期(小时)	常用剂量
氯沙坦	Losartan	3~4	6~9	50~100 mg, qd
缬沙坦	Valsartan	2	9	80~160 mg, qd
厄贝沙坦	Irbesartan	1~1.5	11~15	150~300 mg, qd
坎地沙坦	Candesartan	3~4	9	4~16 mg, qd
替米沙坦	Telmisartan	0.5~1	>20	40~80 mg, qd
奥美沙坦	Olmesartan	1~2	13	20~40 mg, qd
依普沙坦	Eprosartan	1~3	5~7	600~1200 mg, qd
阿利沙坦	Alisartan	1.5~2.5	10	80~240 mg, qd

注: ARB: 血管紧张素II受体拮抗剂

表7 ARB应用推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
高血压患者初始及维持治疗的一线药物	I	A	92-99
高血压合并左室肥厚	I	A	92, 95, 100
高血压合并心功能不全	I	B	101-103
高血压合并心房颤动	II a	B	92, 104
高血压合并冠心病	II a	B	105, 106
高血压合并糖尿病肾病	I	A	50-52, 107-110
高血压合并微量白蛋白尿或蛋白尿	I	A	52, 109, 111

注: ARB: 血管紧张素II受体拮抗剂

世纪80年代上市以来, 大量循证医学证据均显示该类物质对于高血压患者具有良好的靶器官保护和心血管终点事件预防作用, ACEI以其显著的降压作用及广泛的应用范围成为基础降压药物之一。

3.4.2 分类

(1) 根据与ACE分子表面锌原子相结合的活性基团分类: 根据ACEI与ACE分子表面锌原子相结合的活性基团的不同将其分为巯基(-SH)类(如卡托普利等)、羧基(-COOH)类(如依那普利等)以及磷酸基(-POO-)类(如福辛普利)。其中, 羧基类ACEI的组织亲和力较高, 而巯基类和磷酸基类ACEI的组织亲和力相对较低。与抑制血浆ACE相比, 抑制不同组织(如血管、肾脏、心脏)中的ACE, 能更好地发挥ACEI的药理学作用。

(2) 根据药物药代动力学分类: 根据ACEI代谢途径的不同分为经肝与肾双途径排泄(如福辛普利、群多普利)和经肾单途径排泄(其余ACEI)。肾功能异常时, 肾素释放增多, Ang II增加, 后者可选择性收缩出球小动脉以维持肾小球灌注压, 而ACEI将阻断这一过程, 可能造成GFR下降及肌酐水平升高。故对于肾功能异常患者具备ACEI适应证时, 应密切观察其肾功能的动态变化。

(3) 根据药物活性分类: 根据 ACEI 的活性分为前体药物(如福辛普利等)和非前体药物(如卡托普利等), 前体药物亲脂性相对更高, 更易进入目标组织并转化为活性成分。

各类 ACEI 制剂的作用机制大致相同, 故在总体上可能具有类效应。但不同制剂与组织中 ACE 结合的亲和力不同, 药代动力学特性也存在差别, 可能导致药物组织浓度的明显差异和不同的临床效果。但这些差异的临床相关性尚未得到证实, 对 ACEI 的选择和剂量应以临床试验结果为基础。

3.4.3 用药原则

3.4.3.1 适应证: 适合于 1、2、3 级高血压, 虽然高血压药物治疗的获益主要源于血压下降, 但根据患者靶器官损害情况以及合并临床疾病的差异, 选择不同药物进行个体化治疗可进一步保护靶器官。

ACEI 主要适用于下列高血压患者:

(1) 合并左室肥厚和有心肌梗死病史的患者: ACEI 通过降低心室前、后负荷, 抑制 Ang II 的增生作用和交感神经活性等途径逆转心肌梗死后患者的心室重构, 并可轻度逆转心肌肥厚程度和改善舒张功能。

(2) 合并左室功能不全的患者: ACEI 可减轻心脏后负荷, 抑制 RAAS 激活。临床研究显示, ACEI 能够改善左室功能异常, 并降低慢性心力衰竭患者的病死率和复发性心肌梗死的发生风险。

(3) 合并代谢综合征、糖尿病肾病、CKD、蛋白尿或微量白蛋白尿的患者: ACEI 能够降低肾血管阻力, 增加肾脏血流。临床研究证实, ACEI 能够预防糖尿病患者微量白蛋白尿进展为大量蛋白尿, 有效减少尿白蛋白排泄量, 延缓肾脏病变的进展。

(4) 合并无症状性动脉粥样硬化或周围动脉疾病或冠心病高危的患者: ACEI 能够延缓动脉粥样硬化的进展, 阻止血管平滑肌细胞的迁移与增生, 减少炎性细胞的激活与积聚, 并增加一氧化氮和前列环素的生成, 拮抗 Ang II 诱导的血小板凝集。

3.4.3.2 禁忌证: ACEI 具有良好的耐受性, 但仍可能出现罕见而危险的不良反应, 其禁忌证如下:

(1) 绝对禁忌证: ①妊娠: ACEI 可影响胚胎发育, 育龄女性使用 ACEI 时应采取避孕措施; 计

划妊娠的女性应避免使用 ACEI; ②血管神经性水肿: 可引起喉头水肿、呼吸骤停等严重不良反应, 危险性大; 临床一旦怀疑为血管神经性水肿, 患者应终身避免使用 ACEI; ③双侧肾动脉狭窄: 可因急性肾缺血肾小球灌注压不足而引起急性肾损伤; ④高钾血症 ($> 6.0 \text{ mmol/L}$): ACEI 抑制醛固酮的分泌而导致血钾水平升高, 较常见于慢性心力衰竭、肾功能不全以及补充钾盐或联用保钾利尿剂患者。

(2) 相对禁忌证: ①血肌酐水平显著升高 ($> 265 \mu\text{mol/L}$); ②高钾血症 ($> 5.5 \text{ mmol/L}$); ③有症状的低血压 ($< 90 \text{ mmHg}$); 多见于心力衰竭, 血容量不足等 RAAS 激活的患者; ④有妊娠可能的女性; ⑤左室流出道梗阻的患者。

3.4.3.3 临床用药注意事项

(1) 尽量选择长效制剂以平稳降压, 同时避免使用影响降压效果的药物, 如大部分非甾体抗炎药(其中阿司匹林剂量 $\geq 300 \text{ mg}$ 时)、激素等。

(2) 应用 ACEI 治疗前应检测血钾、血肌酐水平及估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)。由小剂量开始给药, 在患者可耐受的前提下, 逐渐上调至标准剂量。治疗 2~4 周后应评价疗效并复查血钾、肌酐水平及 eGFR。若发现血钾水平升高 ($> 5.5 \text{ mmol/L}$)、eGFR 降低 $> 30\%$ 或肌酐水平升高 $> 30\%$ 以上, 应减小药物剂量并继续监测, 必要时停药。

(3) 出现干咳、低血压等不良反应时应积极处理, 避免引起患者治疗依从性下降。

(4) 若单药治疗对血压控制不佳, 则应考虑加量或采用联合治疗方案, 禁止 ACEI 与 ARB 联合使用。

3.4.4 单药应用与联合治疗方案推荐

(1) ACEI 通过抑制 ACE 阻断 RAAS 发挥降压作用, 这类药物几乎适用于所有具备强适应证的高血压患者, 降压效果明确, 具有良好的靶器官保护和心血管终点事件预防作用^[74,75]。

(2) ACEI 对糖脂代谢无不良影响, 临床研究证实其可有效减少尿白蛋白排泄量, 延缓肾脏病变的进展, 适用于合并糖尿病肾病、代谢综合征、CKD、蛋白尿或微量白蛋白尿的高血压患者^[75,112]。

(3) 联合降压治疗可发挥协同降压作用, 并抵

消或减轻不良反应。我国主要推荐应用的以 ACEI 为基础的优化联合治疗方案包括：① ACEI + 噻嗪类利尿剂：长期使用噻嗪类利尿剂可引起血容量不足致 RAAS 激活，并可能出现低血钾等不良反应；联用 ACEI 可抑制 RAAS，加强降压效果，并避免低血钾。② ACEI + CCB：CCB 可直接扩张动脉，并可反射性引起 RAAS 激活增加，联用 ACEI 可扩张动脉及静脉，并抑制 RAAS 作用，ACEI 还可抵消 CCB 所产生的踝部水肿。

常用 ACEI 的单药应用见表 8，高血压及有合并症时 ACEI 药物治疗推荐见表 9。

表 8 常用 ACEI 的单药应用

中文通用药名	英文药名	达峰时间(小时)	半衰期(小时)	常用剂量
卡托普利	Captopril	1~1.5	2	12.5~75 mg, tid
依那普利	Enalapril	1	11	5~40 mg, qd
贝那普利	Benazepril	2~4	11	5~40 mg, qd
咪达普利	Imidapril	2	8	2.5~10 mg, qd
赖诺普利	Lisinopril	6~8	12	5~40 mg, qd
培哚普利	Perindopril	2~4	30~120	4~8 mg, qd
雷米普利	Ramipril	1	13~17	2.5~10 mg, qd
群多普利	Trandolapril	1	16~24	1~4 mg, qd
福辛普利	Fosinopril	3	12	10~40 mg, qd

注：ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂

表 9 高血压及有合并症时 ACEI 药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
ACEI 可以用于各类高血压患者(除非有禁忌证)	I	B	74, 75
对合并糖尿病、有微量白蛋白尿及蛋白尿或伴有 CKD 3 期 [eGFR > 30 ml/(min·1.73m ²)] 的高血压患者优先推荐使用 ACEI	I	A	113-116
对于心脏收缩功能不全的高血压患者，在血压允许的情况下，推荐使用 ACEI	I	A	117
对于射血分数保留的心脏舒张功能不全的高血压患者，推荐使用 ACEI	II a	C	
ACEI 可用于存在新发或再发心房颤动风险的患者	II a	C	
ACEI + ARB 用于高血压合并 CKD 的患者，可以带来获益，但是高钾血症等风险高，使用时需注意	II b	A	105, 112, 118

注：ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；CKD：慢性肾脏病；eGFR：估算肾小球滤过率；ARB：血管紧张素 II 受体拮抗剂

3.5 β 受体阻滞剂

3.5.1 概述 β 受体阻滞剂自 20 世纪 60 年代被用于降压治疗，1984 年首次被 JNC 3 推荐为起始降压药物，之后被众多国家高血压指南推荐为首选降压药物，广泛用于治疗高血压。然而，近 10 年来，随着临床研究的不断深入，β 受体阻滞剂的降

压地位受到挑战，JNC 8 和 2014 日本高血压学会 (Japanese Society of Hypertension, JSH) 不再推荐其为首选降压药物^[119,120]，而 2016 年加拿大指南不建议老年高血压患者首选 β 受体阻滞剂^[121]。2016 ESH 心率加快高血压患者管理共识声明指出，对于伴心率加快且有相关症状的高血压患者，没有证据表明应用减慢心率的药物治疗是不安全的，因此仍可考虑应用 β 受体阻滞剂^[122]。不同的高血压指南对 β 受体阻滞剂的推荐虽不一致，但真实地反映了 β 受体阻滞剂现状对指导临床治疗的必要性。

3.5.2 分类

3.5.2.1 根据受体选择性不同分类

(1) 非选择性 β 受体阻滞剂：竞争性阻断 β₁ 和 β₂ 肾上腺素受体，进而导致对糖脂代谢和肺功能的不良影响；阻断血管上的 β₂ 受体，相对兴奋 α 受体，增加周围动脉的血管阻力。代表药物为普萘洛尔。该类药物在临床已较少应用。

(2) 选择性 β₁ 受体阻滞剂：特异性阻断 β₁ 肾上腺素受体，对 β₂ 受体的影响相对较小。代表药物为比索洛尔、美托洛尔和阿替洛尔，是临床常用的 β 受体阻滞剂。

(3) 有周围血管舒张功能的 β 受体阻滞剂：能通过阻断 α₁ 受体，产生周围血管舒张作用，此类药物具有 β 和 α 受体双重阻滞作用，因此能部分抵消彼此的不良反应，减少或消除由于 β 受体阻断而导致的外周血管收缩和糖脂代谢。奈必洛尔通过激动 β₃ 受体而增强一氧化氮的释放，产生周围血管舒张作用。

常用的 α-β 受体阻滞剂包括：阿罗洛尔，卡维地洛（这两种药物 α 和 β 受体阻滞作用之比分别为 1 : 8 和 1 : 10），拉贝洛尔 [α 和 β 受体阻滞作用之比分别为 1 : 3 (口服)、1 : 6.9 (静脉)]。其中阿罗洛尔的作用较强，对高血压患者体内 α 和 β 受体有均衡的阻断作用，可抑制血管收缩紧张度上升所致的末梢血管收缩，表现出良好的降压效果，故其口服降压疗效优于其他两药。卡维地洛有更多的心力衰竭治疗证据。拉贝洛尔有口服和静脉制剂，可用于妊娠相关高血压患者和高血压急症、围术期禁食期间高血压的降压治疗。

3.5.2.2 根据药代动力学特征分类

(1) 脂溶性 β 受体阻滞剂:如美托洛尔,组织穿透力强,半衰期短。进入中枢神经系统,可能是导致该药中枢不良反应的原因之一。

(2) 水溶性 β 受体阻滞剂:如阿替洛尔,组织穿透力较弱,很少通过血-脑脊液屏障。

(3) 水脂双溶性 β 受体阻滞剂:如比索洛尔、阿罗洛尔,既有水溶性 β 受体阻滞剂的首过效应低的特点,又有脂溶性 β 受体阻滞剂口服吸收率高的优势,中度透过血-脑脊液屏障。

常用 β 受体阻滞剂的单药应用见表10, β 受体阻滞剂应用推荐见表11。

表10 常用 β 受体阻滞剂单药应用

中文通用药名	英文药名	达峰时间(小时)	半衰期(小时)	常用剂量
普萘洛尔	Propranolol	1~1.5	2~3	20~90 mg, bid~tid
阿替洛尔	Atenolol	2~4	6~10	12.5~50 mg, qd~bid
拉贝洛尔	Labetalol	1~2	5.5	50~100 mg, q12h, 最大600 mg/d
比索洛尔	Bisoprolol	3~4	10~12	2.5~10 mg, qd
酒石酸美托洛尔	Metoprolol Tartaric	1~2	3~4	50~100 mg, bid
琥珀酸美托洛尔(缓释剂)	Metoprolol (succinate)	3~7	12~24	47.5~190 mg, qd
卡维地洛	Carvedilol	1	6~7	12.5~50 mg, bid
阿罗洛尔	Arotinolol	2	10~12	10~20 mg, bid
奈必洛尔	Nebivolol	0.5~2	12~19	5 mg, qd

表11 β 受体阻滞剂应用推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
推荐用于高血压患者诊室静息心率>80次/分或24小时动态心电图平均心率>80次/分	II a	B	69, 73, 78, 123-133
推荐用于高血压合并冠心病患者	I	B	80, 134, 135
推荐用于高血压合并心力衰竭患者	I	A	136-139
推荐用于高血压合并心肌梗死患者	I	A	140, 141
推荐用于高血压合并心率快的心房颤动患者	II a	C	142-145

3.5.3 用药原则 β 受体阻滞剂通过拮抗交感神经系统的过度激活、减慢心率、抑制过度的神经激素和RAAS的激活而发挥降压作用,同时还通过降低交感神经张力、预防儿茶酚胺的心脏毒性作用,保护心血管系统。

3.5.3.1 适应证:尤其适用于合并快速性心律失常、

冠心病、慢性心力衰竭、主动脉夹层、交感神经活性增高及高动力状态的高血压患者

(1) 高血压合并快速性心律失常:大多数心房颤动患者心室率增快, β 受体阻滞剂适用于合并心房颤动、窦性心动过速患者,减慢心室率。 β 受体阻滞剂甚至预防心力衰竭患者发生心房颤动。

(2) 高血压合并交感神经活性增高: β 受体阻滞剂尤其适合有心率加快等交感活性增高表现的高血压患者。可单用或与其他降压药物联用以控制血压。优化的联合方案为 β 受体阻滞剂+长效二氢吡啶类CCB。CCB具有的扩张血管和轻度增加心率作用可抵消 β 受体阻滞剂收缩血管和减慢心率作用,二者联合是《中国高血压防治指南2010》^[75]推荐的优化联合方案。在高血压治疗中,心率应作为一项重要的监测指标,常规监测心率并予以控制。

(3) 高血压合并冠心病: β 受体阻滞剂可减少心肌耗氧量、改善心肌缺血和心绞痛症状、减轻室壁张力而减少心肌重构、延长舒张期而改善心肌灌注、减少心血管事件。因此,国内外冠心病指南均指出 β 受体阻滞剂是治疗冠心病的推荐药物,尤其是合并心绞痛、心肌梗死及心力衰竭患者。2012年《非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》建议,若无禁忌证均应使用 β 受体阻滞剂(I,A)^[134]。2015年《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》指出,若无禁忌证,24小时内常规应用 β 受体阻滞剂并长期使用(I,B)^[135]。2012年美国AHA稳定性冠心病指南建议 β 受体阻滞剂应用于合并心力衰竭(I,A)、心肌梗死后及心绞痛患者(I,B),对于高血压合并冠心病患者降压治疗可优选ACEI或 β 受体阻滞剂^[146]。对于高血压合并冠心病患者,在控制血压的同时应减慢静息心率至50~60次/分;治疗后进行中等量活动时,心率应较静息增加少于20次/分。严重心绞痛患者如无心动过缓症状,心率可降至50次/分。

(4) 高血压合并心力衰竭:收缩性心力衰竭是高血压患者血压控制欠佳的严重并发症。3项慢性收缩性心力衰竭的大型临床试验(MERIT-HF^[136]、CIBIS II^[137]、COPERNICUS^[138])分别显示: β 受体阻滞剂使死亡率降低34%~35%,心源性猝死

下降41%~44%，提示 β 受体阻滞剂长期治疗能改善心力衰竭患者的临床状况，降低住院率和死亡率。国内外心力衰竭指南均推荐收缩性心力衰竭患者使用 β 受体阻滞剂。

建议所有高血压合并慢性收缩性心力衰竭患者均应使用 β 受体阻滞剂，且需终身使用，除非有禁忌证或不能耐受。纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能II级和III级病情稳定患者、NYHA心功能I级B阶段患者(LVEF < 40%)，可以立即使用，心功能IV级患者病情稳定后可使用。目标心率为55~60次/分。

(5) 高血压合并主动脉夹层：建议首选 β 受体阻滞剂，达到减慢心率和降压的目的，以减少主动脉病变处的层流剪切力损伤。急性期建议静脉使用 β 受体阻滞剂，目标心率<60次/分。

3.5.3.2 禁忌证：不适宜首选 β 受体阻滞剂的人群包括：有卒中倾向及心率<80次/分的老年人、肥胖者、糖代谢异常者、卒中患者、间歇性跛行者、严重慢性阻塞性肺疾病患者。禁用于合并支气管哮喘、二度及以上房室传导阻滞及严重心动过缓的高血压患者。

3.5.3.3 临床用药注意事项

(1) β 受体阻滞剂对高血压患者卒中事件的影响存在争议。在与其他降压药物的比较研究中并未显示出 β 受体阻滞剂优势的卒中事件减少，这主要归因于 β 受体阻滞剂降低中心动脉收缩压和脉压的能力较弱。然而既往研究主要来源于阿替洛尔，在老龄老年高血压治疗中，此药在降低心率的同时还可增加中心动脉压和主动脉压力增强指数等。不同的 β 受体阻滞剂对中心动脉压的影响不同， β_1 高选择性的 β 受体阻滞剂以及有血管舒张功能的 β 受体阻滞剂甚至降低中心动脉压。 β_1 高选择性的 β 受体阻滞剂(如比索洛尔和美托洛尔)或兼有血管舒张作用的 β 受体阻滞剂(如阿罗洛尔、卡维地洛或奈必洛尔)可作为优先推荐使用，不建议老年高血压和卒中患者首选 β 受体阻滞剂，除外有 β 受体阻滞剂使用强适应证。

(2) 对于合并心力衰竭的高血压患者， β 受体阻滞剂均应从极小剂量起始，如比索洛尔1.25 mg，

每日1次；美托洛尔缓释片12.5 mg，每日1次；美托洛尔平片6.25 mg，每日2~3次；卡维地洛3.125 mg，每日2次。如患者能耐受，每隔2~4周将剂量加倍，直至达到心力衰竭治疗所需要的目标剂量或最大耐受剂量。临床试验的最大日剂量：比索洛尔10 mg，美托洛尔缓释片200 mg，美托洛尔平片150 mg，卡维地洛50 mg，但需依据患者的耐受情况决定。目标剂量的确定一般以心率为准。

(3) 使用常规剂量 β 受体阻滞剂血压未达标，而心率仍 ≥ 80 次/分的单纯高血压患者可增加 β 受体阻滞剂用量。

(4) 对不适宜的人群，但临床存在交感激活以及心率加快(合并严重肥胖的代谢综合征或糖尿病)的高血压患者，需评估后使用 β 受体阻滞剂，并监测血糖、血脂的变化。建议使用比索洛尔、琥珀酸美托洛尔、阿罗洛尔、卡维地洛或奈必洛尔。定期进行血压和心率的评估，有效进行血压和心率的管理，以最大限度地保证患者使用的依从性和安全性。

3.6 α 受体阻滞剂

3.6.1 概述 α 受体为传出神经系统受体， α 受体阻滞剂可以选择性地与 α 肾上腺素受体结合，其本身不激动或较弱激动肾上腺素受体，能阻滞相应的神经递质及药物与 α 受体结合，产生抗肾上腺素作用。在抗高血压药中， α 受体阻滞剂已经用于临床多年。目前临床常用的主要是作用于外周的 α 受体阻滞剂包括特拉唑嗪、哌唑嗪、多沙唑嗪、乌拉地尔等。

3.6.2 分类

(1) 根据作用特性与分布分类： α 受体主要分为 α_1 和 α_2 两种亚型，其已被克隆出6种亚型基因，即 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 。 α_1 受体主要分布于血管平滑肌(如皮肤、黏膜血管以及部分内脏血管)，激动时引起血管收缩； α_1 受体也分布于瞳孔辐射肌，激动时瞳孔辐射肌收缩，瞳孔扩大。 α_2 受体主要分布于去甲肾上腺素能神经的突触前膜上，激动时可使去甲肾上腺素释放减少，对其产生负反馈调节作用。根据 α 受体阻滞剂对受体亚型的选择性不同，可将其分为三类：非选择性 α 受体阻滞剂、选择性 α_1 受体阻滞剂、选择性 α_2 受体阻滞剂。

目前用于临床的 α_2 受体阻滞剂为育亨宾,主要作为实验研究中的工具药,并可用于治疗男性功能障碍和糖尿病患者神经病变,但不作为抗高血压药。非选择性 α 受体阻滞剂包括酚苄明、酚妥拉明、妥拉唑林、吲哚拉明等,这类药物在降压的同时阻滞了突触前膜的 α_2 受体,可以促进去甲肾上腺素释放,导致心率加快,部分对抗了阻断突触后 α_1 受体所引起的降压效应。这一不足之处限制了此类药物的临床应用,除用于嗜铬细胞瘤引起的高血压以外,一般不用于其他高血压患者。选择性 α_1 受体阻滞剂以哌唑嗪为代表,还包括特拉唑嗪、多沙唑嗪、布那唑嗪、曲马唑嗪及乌拉地尔,这类药物对 α_1 受体有较高选择性阻断作用,对突触前膜的 α_2 受体无明显作用,故在降压的同时无明显加快心率作用,其中乌拉地尔虽同时有阻滞 α_2 受体的作用,但作用较弱,主要以阻滞 α_1 受体为主。

(2) 根据药物作用持续时间分类:根据药物作用持续时间的不同可将 α 受体阻滞剂分为两类。一类是能够与儿茶酚胺互相竞争受体而发挥 α 受体阻滞作用的药物,由于与 α 受体结合不甚牢固,起效快但维持作用时间短,称为短效 α 受体阻滞剂,又称竞争性 α 受体阻滞剂,如酚妥拉明、妥拉唑林。另一类则与 α 受体以共价键结合,结合牢固,具有受体阻断作用强、作用时间长等特点,称为长效类 α 受体阻滞剂,又称非竞争型 α 受体阻滞剂,如酚苄明、哌唑嗪。

3.6.3 用药原则

3.6.3.1 适应证: α_1 受体阻滞剂一般不作为治疗高血压的一线药物,该药的最大优点是没有明显的代谢不良反应,可用于糖尿病、周围血管病、哮喘及高脂血症的高血压患者。

多沙唑嗪、曲马唑嗪较特拉唑嗪脂溶性差,与 α_1 受体的亲和力仅为哌唑嗪的1/2或更少,特拉唑嗪血压下降缓和,作用时间长,直立性低血压较少,通常可维持24小时持续降压,对于利尿剂、 β 受体阻滞剂、CCB、ACEI、ARB等足量或联合应用后,仍不能满意控制血压的患者,可考虑联合应用选择性 α_1 受体阻滞剂。

目前兼有 α 和 β 受体阻滞作用的药物正在被临

床逐渐应用,一方面通过 α_1 受体阻滞作用使外周血管扩张、血管阻力下降,降低血压,同时防止交感神经张力反射性增加,在降低血压和肾脏血管阻力的同时不减少肾血流量和GFR;另一方面通过非选择性阻断 β 受体,可减慢心率、抑制心肌收缩力、减少心排血量等。此类药物的降压作用在低剂量时主要为 β 受体阻滞,高剂量时则主要为 α_1 受体阻滞。因此, α - β 受体阻滞剂在高血压治疗中具有较好的应用前景(见本指南“3.5 β 受体阻滞剂”部分)。

3.6.3.2 禁忌证

(1) α 受体阻滞剂静脉注射过快可引起心动过速、心律失常,诱发或加剧心绞痛,冠心病患者慎用。

(2) α 受体阻滞剂常见不良反应为体位性低血压、心动过速、鼻塞等,也可引起恶心、呕吐、腹痛、诱发或加剧消化道溃疡,少数患者出现嗜睡、乏力等中枢抑制症状,故体位性低血压患者禁用,胃炎、溃疡病、肾功能不全及心力衰竭患者慎用。

3.6.3.3 临床用药注意事项

(1) 2003年前欧洲高血压指南中, α 受体阻滞剂还位于一线降压药物,但在2007年和2013年欧洲高血压指南及JNC 8中, α 受体阻滞剂已退出一线降压药物之列。所以, α 受体阻滞剂一般不作为高血压的一线降压药物,对于利尿剂、CCB、ACEI、ARB等足量应用后,仍不能满意控制血压的患者,可考虑联合应用 α 受体阻滞剂。

(2) 由于 α 受体阻滞剂常见恶心、呕吐、腹痛等胃肠道症状,所以高血压合并胃炎、溃疡病患者慎用。

(3) α 受体阻滞剂在应用过程中可能出现体位性低血压,建议患者初始用药时于睡前服用。服药过程中需监测立位血压,预防体位性低血压的发生。

3.6.4 单药应用与联合治疗方案推荐

(1) 如患者血压不能很好地控制, α 受体阻滞剂可与 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB、CCB、利尿剂联合应用,但一般不作为首选,常在一线降压药物联用后血压仍不达标时使用。

(2) 与 β 受体阻滞剂联合用于嗜铬细胞瘤患者降压治疗时,应注意用药顺序:先使用 α 受体阻滞

剂,后使用 β 受体阻滞剂;停药顺序为:先停用 β 受体阻滞剂,后停用 α 受体阻滞剂。

(3) 怀疑为原发性醛固酮增多症的患者行肾素检查前需停用利尿剂4周,停用 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB、CCB 2周,停药期间的替代降压药物可选择特拉唑嗪、维拉帕米缓释片。

常用 α 受体阻滞剂的单药应用见表12, α 受体阻滞剂应用推荐见表13。

表12 常用 α 受体阻滞剂的单药应用

中文通用药名	英文药名	达峰时间 (小时)	半衰期 (小时)	常用剂量
特拉唑嗪	Terazosin	1	12	1~5 mg, qd
多沙唑嗪	Doxazosin	2~3	19~22	1~8 mg, qd~bid
多沙唑嗪 控释片	Doxazosin XR	8~9	22	4~8 mg, qd
哌唑嗪	Prazosin	1~3	2~3	6~15 mg, bid~tid

表13 α 受体阻滞剂应用推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
一线降压药物治疗效果不佳时联合应用	I	B	147-149
难治性高血压联合用药	I	C	75, 150-153
高血压合并良性前列腺增生	I	C	75, 153-155
高血压合并糖脂代谢异常联合用药	II a	B	147, 156, 157
慢性肾脏病合并高血压联合用药	I	C	158, 159
嗜铬细胞瘤及原发性醛固酮增多症筛查的准备用药	I	C	160-162

3.7 固定复方制剂

3.7.1 传统固定复方制剂

3.7.1.1 概述:绝大多数高血压患者血压达标,需要2种或2种以上药物。固定复方制剂采用不同机制的降压药联合,具有协同降压和减少不良反应的作用;而且固定剂量、固定配伍的单片复方制剂还能提高患者对治疗的依从性,减少治疗费用^[163]。

传统固定复方制剂是相对于20世纪70年代后问世的一批新型降压药而言。20世纪50年代,国外即有了复方制剂用于治疗高血压^[164];而国内最早复方制剂的研发是在20世纪60年代中期,采用国产的传统降压药制成各种复方制剂,如上海市高血压研究所邝安堃研究团队最早研发的复方降压片(复方利血平片),填补了国内固定复方制剂的空白,建立和推广了联合治疗的理念,这在国内高血压治疗领域具有非常重要的引领作用;后续又研发了一系列固定复方制剂如复方利血平氨苯蝶啶片、珍菊

降压片等,这些药物在国内高血压治疗领域中亦具有举足轻重的作用。时至今日,这些固定复方制剂仍在特定区域或人群中发挥着治疗高血压的作用。

3.7.1.2 分类:固定复方制剂无统一分类,只是人为地将其分为传统固定复方制剂和新型固定复方制剂。传统固定复方制剂的主要成分为氢氯噻嗪(噻嗪类利尿剂)、可乐定(中枢性降压药)、利血平(外周交感神经阻滞剂)及胍屈嗪(单纯血管扩张剂);其他包括镇静、中药、钙镁钾制剂及维生素等辅药成分。在表14中所列的常用传统固定复方制剂中,90%含氢氯噻嗪、近2/3含利血平和胍屈嗪;另有2种传统固定复方制剂含可乐定。

3.7.1.3 用药原则

(1) 适应证:主要适用于轻、中度高血压患者,此药在基层和经济欠发达地区的高血压患者中应用较多。传统固定复方制剂中,除噻嗪类利尿剂外,其他主要降压成分均非目前高血压指南推荐的常用降压药。但基于心血管获益主要来自于降压本身这一理念,传统固定复方制剂具有明确的降压疗效,且价格低廉。所以,根据《中国高血压防治指南2010》和《中国高血压基层管理指南(2014年修订版)》的建议,传统固定复方制剂仍作为降压治疗的一种选择^[165],适用于轻、中度高血压患者,亦可用于难治性高血压的三线、四线药物治疗。对于轻度高血压患者,可以使用传统固定复方制剂单药作为初始治疗,也可与其他新型降压药联合治疗中重度高血压,如与ARB、ACEI或CCB等联合。因传统固定复方制剂大多含噻嗪类利尿剂,所以,与RAAS抑制剂联用可以增强降压疗效。

传统固定复方制剂在国内使用时间较长,积累了一些临床经验,也开展了一些临床观察。尤其是国家“十五”攻关课题采用临床随机对照研究,证实复方利血平氨苯蝶啶片治疗原发性高血压有效且具有安全性^[166-169];复方降压片、珍菊降压片的临床应用也证明其降压疗效肯定,且价格低廉;可以与一些新型长效降压药物联合,增加疗效,不良反应少^[170-177]。但其他几种传统固定复方制剂的临床观察极少。总体来看,传统固定复方制剂尚缺乏科学、规范、大规模的临床试验,尤其缺乏与新型降

压药“头对头”、并以降低心血管硬终点事件风险为目的的随机对照研究。因此,期待有更多循证证据进一步证明传统固定复方制剂具有良好的心血管保护作用。

传统固定复方制剂应用推荐见表14。

表14 传统固定复方制剂应用推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
传统固定复方制剂降压疗效肯定			
复方利血平氨苯蝶啶片	I	A	166-169
复方降压片、珍菊降压片	II a	C	170, 171
传统固定复方制剂价格低廉,适用于基层高血压治疗	II a	C	168, 172
传统固定复方制剂治疗是安全的,不良反应少	II b	C	172-175
传统固定复方制剂与新型降压药联合增强疗效	II a	C	176, 177

注:复方利血平氨苯蝶啶片的证据等级及推荐见表20

(2) 传统固定复方制剂的不良反应和禁忌证:

①含有利血平的固定复方制剂:利血平主要是因促进胃酸分泌、抑制中枢神经及耗竭交感神经末梢儿茶酚胺而引起不良反应,尤其当长期、大剂量服用时,不良反应发生风险增加。所以,溃疡病(消化道出血)患者及抑郁或有自杀倾向者应禁用;其他不良反应包括鼻塞、嗜睡、心动过缓,慎与单胺氧化酶抑制剂联用。②含有可乐定的固定复方制剂:可乐定属中枢交感神经抑制剂,抑郁及有自杀倾向者慎用或禁用;其他不良反应包括口干、便秘、嗜睡,也不宜与单胺氧化酶抑制剂联用。③含有双肼屈嗪的固定复方制剂:除长期、大剂量服用时可能引起狼疮样皮肤改变外,双肼屈嗪为单纯血管扩张剂,可反射性交感兴奋,心率加快,心肌收缩力增强,故不稳定型心绞痛患者应慎用。④含有氢氯噻嗪的固定复方制剂:氢氯噻嗪促进尿钠钾的排泄,减少尿酸分泌,故可引起电解质紊乱[低钾血症和(或)低钠血症及高尿酸血症],甚至发生痛风。

(3) 注意事项:①剂量不宜过大,以免发生不良反应。应选用小剂量或常规剂量;当血压不达标时,因其不良反应相对较多,故不建议增加剂量,最好选择联用其他不同机制的降压药;②应了解复方制剂中的主要成分,以规避其相对或绝对禁忌证。复方制剂中常有1~2种或以上的主要成分,使用

前应了解各成分及其主要的不良反应和禁忌证,避免盲目、不恰当地使用,以及不合理地联合其他降压药,如珍菊降压片联合呋达帕胺(2种排钾利尿剂联用)、复方利血平片联合 β 受体阻滞剂(2种药物均减慢心率)等;③传统固定复方制剂之间不宜联合,因其主要成分大都相同或相似,联合应用非但不能增加降压疗效,反而使不良反应叠加。如复方利血平片与珍菊降压片联用,利血平与可乐定均具有中枢抑制和减慢心率作用。因此,两药联合可增加抑郁及自杀的风险。

3.7.1.4 单药应用与联合治疗方案推荐

(1) 传统固定复方制剂的单独应用:尽管大多数传统固定复方制剂缺乏循证依据,其药物组分又大多不是高血压指南推荐的常用降压药,但其价格低廉,能有效降压,故在经济欠发达地区仍可以作为无明显靶器官损害的轻、中度高血压患者降压治疗的一种选择。

(2) 传统固定复方制剂与其他降压药的联合:因传统固定复方制剂的主要成分为噻嗪类利尿剂及其他3~4线用药,如外周交感神经阻滞剂利血平、单纯血管扩张剂双肼屈嗪、中枢性降压药可乐定等,所以,传统固定复方制剂可与其他常用的新型降压药联合用于单药降压未达标者,或用于难治性高血压的联合治疗,如在应用ARB、ACEI、CCB等治疗时,血压不达标者可加用传统固定复方制剂,如珍菊降压片、复方利血平氨苯蝶啶片、复方降压片等,其降压作用肯定,且具有价格低廉的优势。

总之,传统固定复方制剂降压疗效和安全性均较好,尤其价格低廉,因此在我国基层临床应用仍很普遍。但是,在传统固定复方制剂的主要降压成分中,除利尿剂外,均非高血压指南推荐的常用降压药,对靶器官保护及改善预后的循证依据不足。因此,传统固定复方制剂主要是满足某些高血压人群的治疗需求;其次,可作为现代高血压药物治疗的一项补充。

3.7.2 新型固定复方制剂 新型固定复方制剂是相对于我国传统的以血管扩张剂和噻嗪类利尿剂等为主要组成成分的传统固定复方制剂而言。近年来,国内外开发上市的新型固定复方制剂主要包括以抑

制 RAAS 的药物 (ACEI 或 ARB) 与噻嗪类利尿剂和 (或) 二氢吡啶类 CCB 为主组成的 2 种或 3 种药物的单片复方制剂。目前我国市场上尚无 3 种降压药物组成的新型固定复方制剂。

3.7.2.1 分类: 目前尚无明确分类, 临床应用主要分为两种类型, 即 RAAS 抑制剂与噻嗪类利尿剂组成的固定复方制剂和 RAAS 抑制剂与二氢吡啶类 CCB 组成的固定复方制剂。我国市场上还有降压药物与调脂类药物或叶酸组成的单片复方制剂, 但这些药物属于多效片类型, 不属于单纯的降压药物。

3.7.2.2 应用证据: 目前, 使用新型单片复方制剂治疗高血压观察长期预后的研究尚缺乏。因此, 支持此类药物在临床应用的证据主要是来自于使用包含不同组分自由联合组成的治疗方案的临床试验, 如 LIFE^[92]、VALUE^[93]、FEVER^[55] 及 CHIEF 研究^[178] 等, 且这些研究不但可以证明这样的联合治疗策略可以更有效地降低血压, 也证明其对于有效降低心脑血管事件是有益的。单片复方制剂的治疗方案有助于提高患者的治疗依从性和血压的长期控制, 但是否这样的治疗方法能有减少心血管终点事件, 目前的证据只是来源于部分观察性研究。这些研究显示, 与自由联合治疗比较, 长期采用固定复方制剂的药物治疗组患者在血压达标率和事件方面获益更多。

3.7.2.3 应用原则: 应根据患者的初始血压水平、适应证及患者的耐受程度选择药物, 同时需要考虑治疗的费效比。新诊断的 2 级以上高血压患者 (收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg), 超过目标血压 20/10 mmHg 的高血压患者, 可在起始治疗时即使用单片复方制剂。目前正在接受降压药物治疗但尚未使用单片复方制剂者, 可考虑根据患者血压水平换用或加用复方降压药物。血压水平在 140 ~ 159/90 ~ 99 mmHg 的 1 级高血压患者可直接换用单片复方制剂; 而血压 $> 160/100$ mmHg 的 2 级或 2 级以上高血压患者也可选择在单药治疗的基础上加用合适的复方降压药物。目前国内上市的多效丸类药物分别有降压药物 + 他汀类与降压药物 + 叶酸的固定复方制剂, 用于高血压患者并作为心脑血管病的一级预防药物。

应根据患者病情选择复方降压药物的种类, 此

时既要考虑患者血压升高的类型, 也要充分考虑患者的并发症等情况。已接受降压治疗的患者, 治疗过程中出现过的各种不良反应是选择复方降压药物的重要依据, 如服用 ACEI 出现咳嗽的患者应选择 ARB 复方制剂; 使用 CCB 出现踝部水肿的患者则应选择利尿剂组成的复方制剂; 相反, 如有痛风、肌酐水平较高或明显低血钾倾向则应尽可能避免选择噻嗪类利尿剂组成的复方制剂。

在使用单片复方制剂后血压仍不能控制时, 可选择增加复方制剂的用量, 也可以加用第 3 种降压药物, 即 RAAS 抑制剂、CCB 与噻嗪类利尿剂 3 种药物联合使用。单纯的 1 级高血压不宜应用新型单片复方制剂作为初始治疗, 合并多种临床疾病的虚弱人群或高龄老年患者, 出于安全性考虑, 选择新型单片复方制剂宜慎重。使用新型单片复方制剂时需要综合考虑价格因素, 其中包括医保支付及患者的承受能力, 评估长期治疗和诊断的综合费用。

3.7.2.4 方案推荐

(1) ACEI/ARB + 噻嗪类利尿剂的固定复方制剂: 噻嗪类利尿剂的不良反应是激活 RAAS, 可导致不利于降压的负面作用。而与 ACEI/ARB 联用则抵消此不利因素。此外, ACEI 和 ARB 由于可使血钾水平略有上升, 从而能够防止噻嗪类利尿剂长期应用所致的低血钾等不良反应。ARB/ACEI + 噻嗪类利尿剂联合治疗有协同作用, 有利于改善降压效果。目前, 此类药物的组方中噻嗪类利尿剂含量较低, 如氢氯噻嗪低于 12.5 mg, 吲达帕胺低于 1.25 mg, 以避免低血钾及其他代谢不良反应的发生。

(2) 二氢吡啶类 CCB + ACEI/ARB: 前者具有直接扩张动脉作用, 后者通过阻断 RAAS, 既扩张动脉, 又扩张静脉, 故两药具有协同降压作用。二氢吡啶类 CCB 常见的不良反应踝部水肿, 可被 ACEI 或 ARB 消除。CHIEF 研究表明, 小剂量长效二氢吡啶类 CCB + ARB 初始联合治疗高血压, 可明显提血压控制率。此外, ACEI 或 ARB 也可部分阻断 CCB 所致的反射性交感神经张力增加和心率加快的不良反应。

新型固定复方制剂的组合成分、剂量、用法及不良反应见表 15, 新型固定复方制剂应用推荐见表 16。

表 15 新型固定复方制剂在高血压治疗中的常用剂量及不良反应

中文通用药名	主要成分 (mg)	循证医学证据	用药方法	不良反应
氯沙坦钾 / 氢氯噻嗪	氯沙坦钾 / 氢氯噻嗪 (50/12.5, 100/12.5, 100/25)	LIFE ^[92]	qd	偶见血管神经水肿, 血钾异常
缬沙坦 / 氢氯噻嗪	缬沙坦 / 氢氯噻嗪 (80/12.5, 160/12.5)	VALUE ^[93]	qd	偶见血管神经水肿, 血钾异常
厄贝沙坦 / 氢氯噻嗪	厄贝沙坦 / 氢氯噻嗪 (150/12.5, 300/12.5)		qd	偶见血管神经水肿, 血钾异常
替米沙坦 / 氢氯噻嗪	替米沙坦 / 氢氯噻嗪 (40/12.5, 80/12.5)		qd	偶见血管神经水肿, 血钾异常
奥美沙坦 / 氢氯噻嗪	奥美沙坦 / 氢氯噻嗪 (20/12.5)	Chrysant ^[179]	qd	偶见血管神经水肿, 血钾异常
贝那普利 / 氢氯噻嗪	贝那普利 / 氢氯噻嗪 (10/12.5)	ACCOMPLISH ^[180]	qd	咳嗽, 偶见血管神经水肿, 血钾异常
培哚普利 / 吲达帕胺	培哚普利 / 吲达帕胺 (4/1.25)	PROGRESS ^[70] , ADVANCE ^[181] , HYVET ^[182]	qd	咳嗽, 偶见血管神经水肿, 血钾异常
缬沙坦 / 氯氯地平	缬沙坦 / 氯氯地平 (5/80)		qd	头痛, 踝部水肿, 偶见血管神经水肿
氯氯地平 / 贝那普利	氯氯地平 / 贝那普利 (5/10)	ACCOMPLISH ^[180]	qd	头痛, 踝部水肿, 偶见血管神经水肿
赖诺普利 / 氢氯噻嗪	赖诺普利 / 氢氯噻嗪 (10/12.5)		qd	咳嗽, 血钾异常
依那普利 / 氢氯噻嗪	依那普利 / 氢氯噻嗪 (5/12.5)		qd	咳嗽, 偶见血管神经水肿, 血钾异常
尼群地平 / 阿替洛尔	尼群地平 / 阿替洛尔 (10/20, 5/10)		bid	头痛, 踝部水肿, 支气管痉挛, 心动过缓
氯氯地平 / 阿托伐他汀	氯氯地平 / 阿托伐他汀 (5/10)	ASCOT ^[183]	qd	同原药
依那普利 / 叶酸	依那普利 / 叶酸 (10/0.8, 10/0.4)	CSPPT ^[184]	qd	同原药

表 16 新型固定复方制剂应用推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
推荐用于新诊断的 2 级以上高血压患者 (收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg) 或超过目标血压 20/10 mmHg	I	B	75
目前正在接受降压药物治疗但尚未使用单片复方制剂者, 可考虑根据患者血压水平换用或加用复方降压药物	I	C	
血压为 140 ~ 159/90 ~ 99 mmHg 的 1 级高血压患者可直接换用单片复方制剂	I	C	
血压 $> 160/100$ mmHg 的 2 级或 2 级以上高血压患者也可选择在单药治疗的基础上加用合适的复方降压药物	I	C	
用于高血压患者并作为心脑血管病的一级预防可使用降压药物 + 他汀类与降压药物 + 叶酸的固定复方制剂	I	B	183, 184

3.8 中枢性降压药

3.8.1 概述 交感神经系统在高血压发病中具有重要作用。在高血压中枢调节过程中, 压力感受器发放的冲动投射至延髓腹外侧核、孤束核, 通过调节交感神经传出冲动而调节血压。既往认为, 在中枢神经系统中仅存 α_2 受体, 传统中枢性降压药通过刺激 α_2 受体导致交感神经传出活动下降而降压。最新研究发现, α_2 受体主要存在于孤束核与蓝斑核, 腹外侧核主要是 I1- 咪唑啉受体, 刺激该受体不仅引起交感神经传出活动下降, 也有排水排钠利尿作用, 并协同降压。通常将作用于这两类受体的中枢交感神经系统降压药物称为中枢性降压药^[185]。

3.8.2 分类

3.8.2.1 根据作用中枢不同受体分类: 根据作用中枢受体不同, 将中枢性降压药分为 α_2 肾上腺素能

受体激动剂、咪唑啉 I1 受体激动剂。

(1) 在体内 α_2 受体主要分布于延髓心血管中枢、孤束核、迷走核及外周交感神经末梢突触前和突触后膜。中枢 α_2 受体兴奋产生下列 4 种效应: ①交感神经发放冲动减少, 心率减慢, 血管平滑肌舒张; ②机体出现嗜睡状态; ③唾液分泌减少; ④生长激素分泌增加。代表性药物包括可乐定、甲基多巴, 其他包括胍法辛、胍那苄。

(2) 在体内非肾上腺素能的咪唑啉 I1 受体激动剂, I1 受体主要分布于脑干腹前外侧、海马、下丘脑、纹状体等处, 且位于神经元细胞膜上。I1 受体兴奋后, 抑制外周交感神经, 导致外周血管舒张, 排钠排水, 发挥降压作用。代表药物包括利美尼定、莫索尼定^[186]。

3.8.2.2 根据药代动力学和药效动力学分类: 根据中枢性降压药在体内的药代动力学和药效动力学特点分类如下:

(1) 第一代中枢性降压药 (非选择性): 作用于 α 肾上腺素能受体, 以可乐定为例, 主要用于治疗中、重度高血压, 生物利用率低, 40% ~ 60% 以原药形式通过尿液排泄。

(2) 第二代中枢性降压药 (选择性): 作用于 I1- 咪唑啉受体, 以利美尼定为例, 近来发现其对 I1 受体的选择性较 α_2 受体高 2.5 倍。

3.8.3 用药原则

3.8.3.1 适应证

(1) 第一代中枢性降压药(如可乐定): 很少作为一线用药, 通常与其他降压药物联用。主要用于中、重度高血压患者, 也用于偏头痛、严重痛经、绝经后高血压及青光眼患者, 亦可用于高血压急症以及戒绝阿片瘾时的快速戒除。目前, 国内有可乐定透皮贴片用于治疗儿童注意缺陷多动障碍。

(2) 第二代中枢性降压药(如利美尼定): 与其他药物联用作为一线降压药物, 也可用于治疗难治性高血压。该药对心脏血流动力学的影响较小, 可用于缓解吗啡成瘾后的戒断症状。

3.8.3.2 不良反应

(1) 第一代中枢性降压药主要作用于 α_2 肾上腺素能受体如甲基多巴, 常见不良反应包括: ①水钠潴留所致的下肢水肿、乏力、口干、头痛, 以初始或增量时明显, 临床相对多见; ②药物热、嗜酸性细胞增多、肝功能异常, 可能属免疫性或过敏性; 精神改变如抑郁、焦虑、梦呓、失眠等, 性功能减退、腹泻、乳房增大、恶心、呕吐、晕倒等; ③其他: 包括肝损害、溶血性贫血、白细胞或血小板减少、帕金森病样表现。

(2) 第二代中枢性降压药主要选择性作用于11-咪唑啉受体, 避免了兴奋 α 肾上腺素能受体引起的不良反应, 因此不良反应少而轻微, 偶有口干、乏力、胃痛、心悸、头晕、失眠等, 极少产生胃肠道不适, 个别患者出现皮肤过敏反应。

3.8.3.3 注意事项和用法用量

(1) 第一代中枢性降压药: 如可乐定, 在下列患者中慎用: ①脑血管病患者; ②冠状动脉供血不足患者; ③近期心肌梗死患者; ④窦房结或房室结功能低下患者; ⑤雷诺病患者; ⑥血栓闭塞性脉管炎患者; ⑦有精神抑郁史者; ⑧慢性肾功能障碍者, 其血浆半衰期达40小时。用法用量: 口服给药剂量为0.6 mg/次, 2.4 mg/d。轻、中度高血压患者: 起始0.075~0.1 mg/次, 2次/天; 间隔2~4天后可按需每天递增0.075~0.2 mg, 维持量为0.075~0.2 mg/次, 2~4次/天。严重高血压需紧急治疗时: 起始剂量为0.2 mg, 以后每小时0.1 mg, 直至舒张压控制或用药总量达0.7 mg时可用维持量。

(2) 第二代中枢性降压药: 莫索尼定和利美尼定均作用于咪唑啉受体, 临床研究证实, 口服利美尼定1 mg的降压作用持续12小时左右, 剂量增至2 mg后降压效果可维持16小时左右, 剂量增加至3 mg后时间延长至20小时左右, 提示在安全浓度范围内, 降压效果与剂量呈正相关。用药后极少出现体位性低血压, 头晕、恶心症状也较少见。利美尼定常规用量为1 mg/d或1 mg/2d, 稳定用药4~6周后逐渐减量至低剂量维持。莫索尼定与利美尼定疗效相似, 另有研究表明服用莫索尼定6个月, 左心室肥大逆转率约为75%^[187]。

常用中枢性降压药的单药应用见表17。

表17 常用中枢性降压药单药应用

中文通用药名	英文药名	达峰时间(小时)	半衰期(小时)	常用剂量
可乐定	Clonidine	3~5	12~16	0.075~0.1 mg, bid
甲基多巴	Methyldopa	4~6	1.7	250 mg, tid
利美尼定	Rilmenidine	1.5~2	8	1 mg, bid
莫索尼定	Moxonidine	1.0	2	0.2~0.4 mg, qd

3.8.4 方案推荐

(1) 常与其他降压药物配合作为二、三线治疗用药。由于不良反应明显, 且与剂量相关, 现已少用。

(2) 主要用于治疗轻、中度及难治性高血压, 第二代中枢性降压药克服了第一代降压药的许多不良反应, 对血流动力学的影响相对较小, 现多与其他降压药物联用, 作为降压治疗的联合用药。

(3) 推荐甲基多巴为妊娠高血压的首选降压药物。

中枢性降压药应用推荐见表18。

表18 中枢性降压药应用推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
难治性高血压, 应用3种以上降压药, 持续1个月以上, 血压仍未达标, 可加用中枢性降压药	II a	C	187
甲基多巴可用于妊娠期血压升高者	I	B	188, 189
莫索尼定与利美尼定有逆转左心室肥大作用	II a	C	190

4 国产创新药物

4.1 复方利血平氨苯蝶啶片 复方利血平氨苯蝶啶片(商品名: 降压0号)是由华润双鹤生产的我

自主研发的第一代国产固定复方制剂。自20世纪70年代开始应用于临床降压治疗,其在降压有效性和安全性方面积累了较为广泛的临床经验。我国高血压患者人数众多,大量高血压人群分布于社会经济发展相对滞后的地区和农村地区,降压治疗的长期性应顾及药物经济学。复方利血平氨苯蝶啶片以其有效、安全、价廉及依从性好的优势,至今仍是我国基层最常用的降压药物之一。

4.1.1 药理学 复方利血平氨苯蝶啶片的主要降压成分及主要药理学参数见表19^[191]。

表19 复方利血平氨苯蝶啶片各组分药理学特点

药物成分	英文药名	每片含量 (mg)	达峰时间 (小时)	半衰期 (小时)
氢氯噻嗪	Hydrochlorothiazide	12.5	4	15
氨苯蝶啶	Triamterene	12.5	6	1.5~2
硫酸双肼屈嗪	Dihydralazine sulfate	12.5	1~2	2~3
利血平	Reserpine	0.1	2~4	45~128

4.1.2 创新点 根据高血压联合治疗的基本原则结合当时可用降压药物种类和国情特点,复方利血平氨苯蝶啶片采用优选法指导药物配伍,并经反复对比试验,筛选出疗效最佳、安全性最高的配方。4种有效降压成分的合理低剂量剂量配伍体现了降压作用增强、不良反应减少的特点,因此极大地提高了患者长期治疗的有效性和安全性。此外,由于组分中氢氯噻嗪和利血平的清除半衰期较长,血药浓度达到稳定状态后,该固定复方制剂可每日一次给药,发挥长效降压作用,有效克服了多药联用带来的服药负担,提高了患者长期治疗的依从性。另一方面,氢氯噻嗪引起的血钾下降可被氨苯蝶啶消减;利血平和硫酸双肼屈嗪可能造成的水钠潴留可因利尿剂的作用得以减轻;应用血管扩张剂和利尿剂后可能产生的反射性交感激活可被交感抑制剂利血平拮抗等。就其优化联合的理论而言,对后期新型复方制剂的研发具有重要的启示作用。我国传统固定复方制剂在20世纪70年代的创新性研发并普及于临床实践,是对当代高血压治疗学的重要贡献。

4.1.3 药物作用 复方利血平氨苯蝶啶片4种有效成分的降压作用机制各不相同。其中氢氯噻嗪为噻嗪类利尿剂,作用于肾脏远曲小管,通过抑制肾小管对钠的重吸收从而增加钠在肾脏的排出,减少水

钠潴留,降低容量负荷;并通过降低全身和动脉血管平滑肌钠负荷水平,减少血管平滑肌细胞钠-钙交换,降低钙负荷和外周血管阻力,从而降低血压,加之血管舒张和顺应性改善,能够增强其他降压药物的降压作用。氨苯蝶啶为保钾利尿剂,与氢氯噻嗪联用可以增强利尿效果,并能减少血钾下降的不良反应^[192]。硫酸双肼屈嗪为血管扩张剂,能够进入动脉血管平滑肌细胞,引起血管扩张而发挥降压作用。利血平是一种具有中枢和外周双重作用的交感神经抑制剂,通过影响中枢神经和外周交感神经末梢去甲肾上腺素的储存和释放而发挥降压作用。在新型降压药物问世之前的相当长的一段时期内,上述各种降压药物成分的单药或联合治疗在高血压的治疗中发挥了主导作用,有效降低了高血压人群卒中和心血管事件的发生风险。

4.1.4 临床效果及安全性 复方利血平氨苯蝶啶片在我国高血压人群降压治疗中已积累了较多临床证据。综合国内多项临床研究结果显示其降压作用确切,对各型高血压的近期治疗达标率可达60%以上^[166,168,169],1~3年降压达标率可达80%以上。在老年高血压研究中治疗1年后的降压达标率可达90%以上^[193]。复方利血平氨苯蝶啶片与其他种类降压药物的降压疗效相似^[194]。多数轻中度高血压患者单用复方利血平氨苯蝶啶片即可达到降压目标,部分中重度高血压或难治性高血压患者联合其他种类降压药物后大部分可降压达标^[195]。复方利血平氨苯蝶啶片每日一次给药,降压作用基本可维持24小时,对夜间高血压(非杓型)和清晨高血压的降压作用明确^[196,197]。

复方利血平氨苯蝶啶片长期应用的不良反应包括头胀、乏力、鼻塞、消化道反应等。不良反应部分源于其组分如利血平、血管扩张剂及利尿剂,但由于每种成分均属低剂量,如利血平剂量仅为0.1mg,仅为其单药常用剂量的1/5~1/3;双肼屈嗪剂量仅为12.5mg,远低于引起血压过度下降、心动过速、诱发心绞痛或狼疮综合征等不良反应时的较大剂量(>200mg/d),因此不良反应发生率并不高于其他种类降压药物。氢氯噻嗪12.5mg/d低剂量应用则对水电解质和代谢无明显影响^[198],且其降

低血钾的作用也可为另一组分保钾利尿剂氨苯蝶啶所抵消。此外,复方利血平氨苯蝶啶片在基层大样本人群降压治疗研究中未见引起痴呆等认知功能障碍的相关报道。

4.1.5 规格和用法 规格见表19。单独用于治疗轻中度高血压,推荐剂量为每日0.5~1片。重度高血压、单独应用不能降压达标或难治性高血压患者可与二氢吡啶类CCB、ACEI或ARB联用。禁用于对其中任何成分过敏、活动性消化道溃疡、抑郁症、严重肾功能不全、妊娠期或哺乳期女性。长期应用建议监测心率、血电解质、尿酸及糖脂代谢指标。

复方利血平氨苯蝶啶片应用推荐见表20。

表20 复方利血平氨苯蝶啶片应用推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
建议用于无禁忌的原发性高血压治疗	I	A	168, 169, 191, 194, 195, 197
用于单药治疗不达标者	I	B	191
老年单纯收缩期高血压的降压治疗	II a	B	193

4.2 尼群洛尔片 尼群洛尔片是由尼群地平与阿替洛尔组成的低剂量固定复方制剂,为国家一类抗高血压新药(注册分类化药1.5类)。该药于2009年获得新药证书,并由江苏吉贝尔药业股份有限公司独家生产上市。尼群洛尔片是国内唯一由CCB和 β 受体阻滞剂组成的低剂量固定复方制剂,是《中国高血压防治指南2010》和《中国高血压基层管理指南(2014年修订版)》中的推荐用药。

4.2.1 药理作用 尼群地平为二氢吡啶类CCB,血管选择性较强,可抑制血管平滑肌和心肌的跨膜钙离子内流,扩张冠状动脉及肾小动脉等全身血管,产生降压作用。阿替洛尔为选择性 β_1 受体阻滞剂,不具有膜稳定作用和内源性拟交感活性,但不抑制异丙肾上腺素的支气管扩张作用,其降压与减少心肌氧耗量的机制与普萘洛尔相同。

尼群地平与阿替洛尔两种组分作用机制互补协同,不良反应互相消减,避免了单药剂量大导致的不良反应。CCB的扩张血管作用可以抵消 β 受体阻滞剂的收缩血管作用,CCB在扩张血管降压的同时引起反射性心率加快,可以被 β 受体阻滞剂减

慢心率的作用抵消。

4.2.2 降压特点 心率是反映交感神经兴奋性的一项重要指标。心率加快、心肌收缩力加强,容易引起心脏左室肥厚,而左室肥厚的高血压患者猝死率明显增加,因此在控制血压的同时需要对心率进行管理。尼群洛尔片在这方面具有独特优势,IV期临床研究表明患者治疗后心率平均下降7次/分。不同访视结果显示,从第2周开始直至研究结束,心率持续下降;治疗1个月后,心率下降值趋于缓和稳定,尼群洛尔片尤其适用于高血压伴高心率患者^[199,200]。

ABPM结果显示24小时血压曲线明显分离,收缩压和舒张压的谷峰比分别为0.51和0.60,表明尼群洛尔片可长效降压。大规模人群研究提示从第2周起,收缩压和舒张压与入组时相比下降,即差异具有显著性。

4.2.3 临床疗效及安全性 一项多中心、开放设计、应用尼群洛尔片治疗的2997例社区轻、中度原发性高血压患者的为期6个月的研究结果表明,男性和女性患者收缩压分别下降(22.7±12.4)mmHg和(23.0±12.6)mmHg,舒张压分别下降(12.6±8.6)mmHg和(12.5±8.9)mmHg;男性和女性治疗总有效率分别为88.1%和88.0%,控制率分别为84.2%和87.9%。男性和女性心率平均下降(7±9)次/分。总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇水平均显著下降。治疗期间共计5.47%的患者发生不良反应,多数为轻、中度不良反应。

4.2.4 药物规格

(1)规格1:每片含尼群地平5mg,阿替洛尔10mg。

(2)规格2:每片含尼群地平10mg,阿替洛尔20mg。

4.2.5 尼群洛尔片应用推荐见表21。

表21 尼群洛尔片应用推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
推荐用于高血压	II a	B	199
推荐用于轻中度原发性高血压	II a	C	200

低剂量单片复方制剂尼群洛尔片,每日一次,方便服用,药物经济性显著,提高患者依从性,符

合我国高血压患者防治需求。

4.3 阿利沙坦酯 阿利沙坦酯(商品名:信立坦™)是由我国自主研发的原化学药品 1.1 类口服抗高血压药物,属于非肽类 AT₁ 受体拮抗剂,具有全新的化学结构。阿利沙坦酯是我国第一个自主研发的 ARB,深圳信立泰药业股份有限公司已申请到 7 项化学专利,填补了我国抗高血压药物研究和开发领域的空白。

4.3.1 临床药理学

(1) 主要药效动力学:阿利沙坦酯经大量存在于胃肠道的酯酶代谢产生活性代谢产物 EXP-3174。EXP-3174 与 AT₁ 受体选择性结合,阻断任何来源或任何途径合成的 Ang II 产生的相应生理作用。

(2) 主要药代动力学:阿利沙坦酯口服吸收较好,活性代谢产物 EXP-3174 的达峰时间为 1.5~2.5 小时,半衰期约为 10 小时。在 60~240 mg 剂量范围内,C_{max} 与药物剂量的比例关系成立;AUC_{last} 随剂量的增加而增加,单次口服本品 80、120、240 mg 的 EXP-3174 AUC_{last} 分别为 1.33、2.62 和 4.43 h•mg/L;单次口服阿利沙坦酯 240 mg 和氯沙坦钾 100 mg 代谢生成的 EXP-3174 的 AUC_{last} 相似。活性代谢产物在血浆中无明显蓄积,与人血浆蛋白结合率大于 99.7%,表观分布容积可达 766 L,血浆表观清除率为 44 L/h,肾清除率为 1.4 L/h。在人血浆和尿液中未检测到原形药物,原形和活性代谢产物经三通道排泄:约 80% 经粪便排泄,剩余的经胆汁和尿排泄。

4.3.2 创新点 其原创点在于口服后原药不经过肝脏代谢,在体内经胃肠道酯酶代谢产生活性代谢产物 EXP-3174,不需经肝脏 CYP 代谢。

4.3.3 临床效果 目前已有的临床研究表明阿利沙坦酯可有效降低轻、中度高血压患者的血压^[99],服药 2 周明显起效,血压降幅达 13.8/8.7 mmHg,收缩压下降幅度显著高于氯沙坦 50 mg,4 周降压作用达最大,达标率高达 55.5%。中低危原发性高血压患者为期 56 周的长期研究结果表明,阿利沙坦酯治疗 8 周后有效率高于 70%,治疗 24~56 周时有效率维持在 80% 以上^[201]。ABPM 研究表明阿利沙坦酯具有长效、平稳的降压作用,可有效降低白天、夜

间及 24 小时收缩压和舒张压,且谷峰比值大于 60%。

4.3.4 安全性 目前已有的临床研究表明阿利沙坦酯的耐受性较好,一般不良反应轻微且短暂,大多以头晕和头痛为主,可自行缓解或对症处理后缓解。

4.3.5 禁忌证 对本品任何成分过敏者禁用;妊娠期及哺乳期女性禁用。

4.3.6 药物相互作用 阿利沙坦酯体内代谢不经过 CYP,减少了药物相互作用发生的可能性。但与其他抑制 Ang II 及其作用的药物相同,须慎重与锂剂、引起血钾水平升高的药物等联用。

4.3.7 用法与用量 对大多数患者,通常起始和维持剂量为每日 1 次,每次 240 mg。治疗 4 周可达到最大降压效果。食物会降低本品的吸收,建议不与食物同时服用。

4.3.8 制剂与规格 阿利沙坦酯片:80 mg;240 mg。

4.4 马来酸依那普利叶酸片 马来酸依那普利叶酸片(商品名:依叶片)是 2008 年中国国家食品药品监督管理局(CFDA)批准上市的 1.5 类原创单片复方制剂,由深圳奥萨制药有限公司研发和生产,获得化合物发明专利。2010 年被列入国家医保目录(乙类),2013 年进入国家基本药物目录。

4.4.1 药理学 马来酸依那普利叶酸片口服吸收后其活性成分依那普利和叶酸分别发挥作用。其中,依那普利口服后在体内快速而完全水解为依那普利拉,主要通过 RAAS 发挥降压作用。叶酸可作用于蛋氨酸循环,其一碳单位转化为甲基可使同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)再甲基化生成蛋氨酸。因此,外源性补充叶酸能够促进 Hcy 甲基化过程,降低血浆 Hcy 水平,同时缓解机体低叶酸水平状态。

4.4.2 适应证 马来酸依那普利叶酸片为目前国内唯一治疗伴有血浆 Hcy 水平升高的原发性高血压的上市药物。其中依那普利降低血压,叶酸降低血浆 Hcy 水平、升高叶酸水平。

用法用量:根据血压控制情况选择不同规格马来酸依那普利叶酸片。通常推荐起始剂量为每日 5 mg/0.4 mg,根据患者的反应调整给药剂量,可逐渐调至每日 10 mg/0.8 mg。肝肾功能障碍患者和老年患者酌情减量或遵医嘱。

4.4.3 原创点

(1) 国内首个作用于多靶点, 具有同时降压、降低 Hcy 水平、提高叶酸水平等特点的单片复方制剂; 独有控制卒中风险的最佳叶酸剂量——0.8 mg/d。

(2) 具有确凿的、中国人群的循证医学证据: 针对我国高血压人群自身特点, 较单纯降压更能够有效控制卒中、肾脏病及高尿酸血症的发生风险。

4.4.4 开发背景 我国是卒中发病大国, 卒中是我国居民首位死亡原因。高血压是导致卒中的最重要危险因素, 中国高血压人群最主要的特征之一是约 75% 的患者伴有 Hcy 水平升高^[202]。Hcy 与血压、心脑血管事件呈正相关, 且显著影响降压药物疗效^[203]。我国人群研究显示, 高血压合并 Hcy 水平升高显著增加卒中发病风险达 11.7 倍^[204]。亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene-tetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是 Hcy 代谢过程关键酶之一, MTHFR 基因 C677T 位点突变导致酶的耐热性和活性下降, 是导致人群 Hcy 中度升高的主要因素之一。Casas 等^[205] 组织的纳入 111 项研究的荟萃分析表明, TT 基因型人群较 CC 基因型人群 Hcy 水平高约 1.93 $\mu\text{mol/L}$ (95%CI: 1.38 ~ 2.47), 相应卒中风险增加 26% (OR: 1.26; 95%CI: 1.14 ~ 1.40); 而在中国汉族人群中, TT 基因型患者卒中风险增加了 1.55 倍 (OR: 1.55; 95%CI: 1.26 ~ 1.90)^[206], 表明该基因多态性对中国人群的卒中易感性具有更强的修饰效应。同时, 在中国高血压人群中, 与 CC 基因型比较, TT 基因型人群恶性肿瘤风险增加 86% (HR: 1.86; 95%CI: 1.07 ~ 3.22)^[207]。同时, 一系列荟萃分析结果显示, 叶酸可以降低 11% 的卒中发病风险; 叶酸剂量为 0.8 mg 疗效更佳^[208-211]。另有研究表明, ACEI 与叶酸在降低心血管病风险方面存在协同作用^[212]。因此, 在降压的同时降低 Hcy 水平, 对防治我国高血压所致卒中的发生和死亡均具有重要意义, 将是减轻我国当前卒中沉重疾病负担的重要策略。

4.4.5 临床疗效和安全性 注册临床试验结果显示, 马来酸依那普利叶酸片 10.8 mg 组、马来酸依那普利叶酸片 10.4 mg 组、依那普利组降低血压或降低 Hcy 水平的有效率分别为 65.1%、59.6% 及 45.8%, 2 个马来酸依那普利叶酸片治疗组的有效

率均显著优于依那普利组; 同时, 马来酸依那普利叶酸片各种不良事件发生率与依那普利类似, 表明马来酸依那普利叶酸片可以安全、有效地降低轻、中度原发性高血压患者的血压和 Hcy 水平^[213]。另有研究显示, 马来酸依那普利叶酸片降低 Hcy 的疗效也显著优于降压药物和市售叶酸的联合用药^[214], 显示该复方药物在服药依从性、药物搭配、制剂工艺方面均具有优势。

马来酸依那普利叶酸片安全性、耐受性均良好, 与相同剂量的依那普利类似。马来酸依那普利叶酸片自上市以来, 使用患者已达数百万例, 国家药监部门和生产企业均未收到药品说明书所载之外的严重不良事件报告。

4.4.6 循证证据

(1) 卒中: 中国卒中一级预防研究 (China Stroke Primary Prevention Trial, CSPPT)^[184] 是一项多中心、随机、双盲对照临床试验。该研究共纳入了 20 702 例原发性高血压患者, 随机给予马来酸依那普利叶酸片 10.8 mg 或依那普利 10 mg 每日 1 片治疗, 允许根据指南合并其他降压药物控制血压, 观察时间为 4.5 年 (中位数)。结果表明: 与以依那普利为基础的降压治疗方案相比, 以马来酸依那普利叶酸片为基础的降压治疗方案可进一步显著降低 21% 的首发卒中风险 (HR: 0.79; 95%CI: 0.69 ~ 0.93; $P = 0.003$)、20% 的复合心血管事件风险 (心血管死亡、心肌梗死及卒中 3 项之和) (HR: 0.80; 95%CI: 0.69 ~ 0.92; $P = 0.002$) 和 24% 的缺血性卒中风险 (HR: 0.76; 95%CI: 0.64 ~ 0.91; $P = 0.002$); 两组间不良事件发生率均无显著差异。进一步分析表明, 随着 Hcy 水平的升高, 马来酸依那普利叶酸片降低卒中发生风险的疗效增加, 高血压患者在 Hcy < 10 $\mu\text{mol/L}$ 时未见显著获益, 而在 Hcy 10 ~ 15 $\mu\text{mol/L}$ (HR: 0.78; 95%CI: 0.63 ~ 0.98) 和 $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ (HR: 0.74; 95%CI: 0.57 ~ 0.98) 时, 马来酸依那普利叶酸片较单纯降压均可进一步显著降低卒中发生风险; 同时, 马来酸依那普利叶酸片较单纯降压可以降低 31% 胆固醇水平升高导致的卒中风险 (HR: 0.69; 95%CI: 0.56 ~ 0.84)^[215], 降低 34% 糖尿病人群

卒中风险 ($HR: 0.66; 95\%CI: 0.46 \sim 0.97$)^[216]。

(2) 肾脏疾病: 与单纯降压相比, 马来酸依那普利叶酸片能够降低高血压患者 21% 的肾脏病进展风险 ($OR: 0.79; 95\%CI: 0.62 \sim 1.00$), 降低基线合并 CKD 患者 56% 的肾脏病进展风险 ($OR: 0.44; 95\%CI: 0.26 \sim 0.75$)^[217]; 降低 51% 高蛋白尿导致的死亡风险^[218]; 降低基线合并糖尿病患者 52% 新发蛋白尿风险 ($OR: 0.48; 95\%CI: 0.29 \sim 0.81$)^[219]。

(3) 高尿酸血症: 与单纯降压相比, 马来酸依那普利叶酸片可以显著降低高血压患者尿酸水平, 降低 11% 新发高尿酸血症的发病风险 ($OR: 0.89; 95\%CI: 0.79 \sim 0.99$), 提高 31% 高尿酸血症的控制率 ($OR: 1.31; 95\%CI: 1.01 \sim 1.70$)^[220]。

(4) 针对基因分型的血压管理: 马来酸依那普利叶酸片降低 TT 基因型人群 Hcy 水平的效果显著优于 CC 基因型人群^[221]。CSPT 显示, 在非 TT 基因型人群, 马来酸依那普利叶酸片降低 18% 卒中风险 ($HR: 0.82; 95\%CI: 0.68 \sim 0.99$), 而在 TT 基因型人群疗效升高至 28% ($HR: 0.72; 95\%CI: 0.53 \sim 0.97$)^[184]; 在 TT 基因型且叶酸不足人群, 马来酸依那普利叶酸片显著降低 53% 恶性肿瘤风险 ($HR: 0.47; 95\%CI: 0.24 \sim 0.94$)^[207]。同时, TT 基因型由于遗传性 Hcy 升高和叶酸降低, 对其损伤更为敏感, 在较低 Hcy 水平及相对较高叶酸水平即可观察到明显损伤, 需要更强化的生活方式干预和更高剂量的叶酸干预^[222,223]。

4.4.7 药物规格 马来酸依那普利叶酸片的药物活性成分为依那普利和叶酸, 有下述 3 种规格(表 22)。

高血压伴高 Hcy 患者应用马来酸依那普利叶酸片的推荐见表 23。

4.5 左旋氨氯地平 左旋氨氯地平是我国拥有独立知识产权的抗高血压药物, 于 1999 年获得全球首个上市, 属于国家 1.3 类创新药。经过系列基础

表 22 马来酸依那普利叶酸片药物规格

序号	规格	批准文号
1	马来酸依那普利 10 mg/ 叶酸 0.8 mg	国药准字 H20103723
2	马来酸依那普利 10 mg/ 叶酸 0.4 mg	国药准字 H20103724
3	马来酸依那普利 5 mg/ 叶酸 0.4 mg	国药准字 H20103783

表 23 高血压伴高 Hcy 患者应用马来酸依那普利叶酸片的推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
高血压血管并发症: 降低脑血管病的发生风险, 减少复合心脑血管事件; 减缓肾脏疾病进展	I	A	184, 214
降低尿酸水平	I	B	217

注: Hcy: 同型半胱氨酸

与临床研究证实了该类药物在防治高血压和心血管病中的可靠作用。

4.5.1 药学部分

(1) 左旋氨氯地平是降压药物中的手性药物。手性药物是以单一对映体使用, 以达到减小剂量、降低不良事件发生风险和人体对药物代谢、清除负担。1992 年美国 FDA 要求外消旋体药物必须以光学纯的单一对映体上市应用。CFDA 也同样作出了类似规定。我国自主研发的第一个手性降压药物左旋氨氯地平是由施慧达药业集团(吉林)有限公司通过手性拆分技术, 去除了氨氯地平中的右旋成分, 首次得到了纯净左旋体并获得化合物发明专利和知识产权, 以“苯磺酸左旋氨氯地平(施慧达)”命名上市。2003 年由石药集团通过改变酸根方法生产出第二个手性左旋体的氨氯地平药物, 称为“马来酸左旋氨氯地平(玄宁)”, 并获得知识产权。这两种药物均为我国制药工业研发的具有自主知识产权的创新药物。

(2) 左旋氨氯地平的药学特征: ①药效学特征: 苯磺酸左旋氨氯地平和马来酸左旋氨氯地平降压作用是右旋体的 1000 倍, 是 1 : 1 外消旋体的 2 倍, 右旋体几乎无降压作用, 在敏感患者个体可引起头痛、肢端水肿、面部潮红等症状, 但弱于消旋体的苯磺酸氨氯地平。②药代动力学特征: 服用外消旋体氨氯地平后, 左旋体半衰期明显长于右旋体, 前者为 50.6 小时, 后者为 35.5 小时。且左旋体吸收优于右旋体。终末消除半衰期健康者约为 35 小时, 高血压患者延长为 50 小时, 老年患者延长为 65 小时, 肝功能受损者延长为 60 小时, 肾功能不全者不受影响。

4.5.2 药理作用及临床循证

(1) 降压疗效: 通过手性药物拆分技术去除右旋体的左旋氨氯地平有效地保留了外消旋体氨氯地

平的降压作用。

我国一项《苯磺酸左旋氨氯地平与苯磺酸氨氯地平治疗原发性轻中度高血压的随机、双盲平行研究》显示,苯磺酸左旋氨氯地平 2.5 mg 与苯磺酸氨氯地平 5 mg 降压作用相似,两种药物治疗的总有效率分别为 84.91% 和 77.45%。同时观察发现药物漏服 24 小时和 48 小时后,仍能保持血压低于 140/90 mmHg,提示药物长效持久的降压作用。另一《马来酸左旋氨氯地平与苯磺酸氨氯地平治疗轻中度原发性高血压》研究显示:二者同样长效平稳降压,马来酸左旋氨氯地平降压平稳、长效、安全,不仅可以有效控制 24 小时血压,还可抑制清晨高血压。由于专利保护方面的原因,目前关于左旋氨氯地平在国际上的临床应用研究主要集中于包括韩国、印度在内的亚洲国家。

我国研究显示,苯磺酸左旋氨氯地平的降压幅度和降压有效率至少等同于其他常用降压药物。苯磺酸左旋氨氯地平与卡托普利、美托洛尔、卡维地洛或氢氯噻嗪等降压药物联合应用时,可以进一步提高降压效果。国家“十一五”高血压综合防治项目的亚课题《左旋氨氯地平对血压控制不良患者微量白蛋白尿逆转作用》研究结果显示:苯磺酸左旋氨氯地平联合 AT₁ 受体拮抗剂,在血压达标的同时还可明显减少微量白蛋白尿;关于非杓型老年高血压患者的研究提示:不论是白昼还是晚上服用苯磺酸左旋氨氯地平,均可较好地纠正夜间的高负荷血压,提高夜间血压达标率,控制血压变异性。国家“十二五”新药创制科技重大专项《马来酸左旋氨氯地平与苯磺酸氨氯地平治疗高血压的比较效果研究》(LEADER 研究)针对中国高血压患者进行了大样本、多中心、前瞻性比较研究,探索适合我国的抗高血压药物治疗方案,研究显示:马来酸左旋氨氯地平与进口苯磺酸氨氯地平疗效相当,而药物安全性和药物经济学具有差异化优势,马来酸左旋氨氯地平不良反应少。在控制血压变异性方面,左旋氨氯地平(2.5~5 mg, 1 次/天)优于拉西地平(4~8 mg, 1 次/天)。

(2) 靶器官保护作用:左旋氨氯地平(不论是苯磺酸氨氯地平,还是马来酸氨氯地平)单独或与

其他降压药物联合应用,在有效降压的同时,均有逆转左心室肥厚^[224-227]、降低白蛋白尿^[228,229]、保护肾功能^[228,230,231]的作用。在改善动态动脉硬化指数、保护血管内皮功能^[232,233]方面进行了相应的临床观察,确定了左旋氨氯地平的器官保护作用。

4.5.3 耐受性与安全性 左旋氨氯地平在有效保留外消旋氨氯地平降压药理效果的同时,使服药剂量减少了 50%,降低治疗相关的不良反应发生率,使其具有更好的安全性和耐受性。与外消旋氨氯地平相比,左旋氨氯地平在治疗过程中,患者水肿和面部潮红等不良反应发生率较低,且依从性高^[234],耐受性更好。应用氨氯地平、硝苯地平控释/缓释片、非洛地平缓释片出现水肿的患者,改用左旋氨氯地平后下肢水肿不良反应发生率降低^[235]。

4.5.4 临床推荐

(1) 适应证:主要用于高血压与冠心病心绞痛的治疗。对于轻度高血压患者,可首选左旋氨氯地平单药治疗。对于难治性高血压或具有其他高危因素者,可与一种或多种其他降压药物联合应用,以保证血压达标。

(2) 用药方法:通常口服起始剂量为 2.5 mg,每日 1 次,最大剂量为 5 mg,每日 1 次。瘦小者、体质虚弱者、老年患者或肝功能受损者起始剂量为 1.25 mg,每日 1 次,若 1~2 周后血压达标不理想或心绞痛症状控制不满意,可逐渐增加治疗剂量至最大剂量。肾功能不全对本品的药代动力学特点无显著影响,不被血液透析清除。故可用于不同程度的肾功能不全患者,血液透析患者无需调整剂量。老年患者用药剂量与一般成年人相同,但开始治疗时应由小剂量开始,若患者能够耐受可逐渐增加至治疗剂量。

4.5.5 左旋氨氯地平作为民族创新药,能够高质量降压,保护靶器官,而且价格更合理。截至 2016 年 11 月,已公开发表的左旋氨氯地平学术论文有 8610 篇,至今已拥有 23 项国内发明专利,12 项国际发明专利,为高血压领域的治疗奠定了基础。

左旋氨氯地平应用推荐见表 24。

4.6 临床研究阶段的抗高血压新药 随着对高血压发病机制研究的不断深入和基因技术的不断发

表 24 左旋氨氯地平应用推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
推荐用于高血压,尤其是老年高血压的治疗	I	B	236-245
推荐用于高血压与冠心病心绞痛的治疗	II b	B	224, 246
推荐用于合并(左室肥厚、微量白蛋白尿、颈动脉硬化及斑块等)靶器官损害的高血压患者	II a	B	225-233, 246-250

展,许多新型抗高血压药物正在开发研究中。目前临床研究阶段的抗高血压新药主要包括以下几种:

(1) 血管活性肽酶抑制剂(vasopeptidase inhibitors, VPI)^[251,252]: VPI 是一类既可抑制中性肽内切酶(neutral endopeptidase, NEP)又可抑制 ACE 的单一结构化合物分子的双重肽酶抑制剂。代表药有奥帕曲拉(Omaparilat, Oma)、法西多曲(Fasidotril)及山帕曲拉(Sampatrilat)等。奥帕曲拉已进入大规模、多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照试验,但不良事件的发生率令人关注。

(2) 血管紧张素受体-脑啡肽酶双重抑制剂^[251,253]: 该类药含有脑啡肽酶抑制剂和 ARB,目前有几种该类药已进入临床试验阶段。Sacubitril/Valsartan (LCZ696, Entresto) 于 2015 年通过了美国 FDA 优先级审核,目前被指南列为治疗心力衰竭用药。

(3) 血管紧张素治疗性疫苗^[251,254]: 该药靶向作用于 Ang II,使人体产生抗 Ang II 的抗体而有效降压,抗体应答效果持续时间长(可达 2~4 周),有助于解决高血压患者服药依从性差的问题。目前血管紧张素治疗性疫苗仍处于临床研究阶段,仅针对血管紧张素这一作用机制。

(4) 新型复方制剂^[251,255]: ①三药联合的复方降压制剂:由 RAAS 抑制剂、CCB 与噻嗪类利尿剂 3 种药物所组成的三组分复方制剂,在欧美国家已进入临床应用。包括阿利吉仑、氨氯地平及氯氯噻嗪组成,以及由替米沙坦、氨氯地平、氯氯噻嗪组成的复方制剂。②与非降压药联合的复方制剂:包括 CCB + HMG-CoA 还原酶抑制剂、RAAS 抑制剂或 CCB + 叶酸、RAAS 抑制剂+口服降糖药(TAK536/吡格列酮)等。

(5) 其他新药^[251,256,257]: AT₂受体激动剂、ACE2 激动剂(DIZE 和重组 rhACE2)、醛固酮合酶抑制剂

(LCI 699)、内皮素受体拮抗剂(TBC3711)、心钠素受体激动剂、一氧化氮合酶类降压药、神经肽 Y2 受体拮抗剂、P 物质非肽类拮抗剂等。其中某些新药处于 I、II、III 期或临床试验阶段,其降压疗效和安全性尚待研究。

5 高血压特殊合并症的药物治疗原则

5.1 高血压合并糖尿病

5.1.1 概述 高血压和糖尿病合并存在对心脑血管的危害具有协同效应,高血压是糖尿病心血管和微血管并发症的重要危险因素,而糖尿病一旦合并高血压,将明显增加心脑血管事件的发生风险,并加速视网膜病变和肾脏病变的发生、发展。合理的降压治疗可以降低心脑血管事件的发生风险,减轻靶器官损害,减少致死率和致残率,提高患者生活质量,延长寿命。

5.1.2 降压药物选择 高血压合并糖尿病患者的降压治疗需要长期平稳降压,改善血压昼夜节律,兼顾靶器官保护和并发症的益处。

5.1.2.1 降压治疗的启动:《中国高血压防治指南 2010》指出:收缩压为 130~139 mmHg 或舒张压为 80~89 mmHg 的糖尿病患者,可进行不超过 3 个月的非药物治疗,包括饮食管理、减重、限制钠盐摄入、适当限酒及中等强度的规律运动,如血压不达标,应采用药物治疗。血压 ≥ 140/90 mmHg 的患者应在非药物治疗的基础上立即开始药物治疗;伴微量蛋白尿的患者应直接接受药物治疗。

5.1.2.2 药物推荐:ACEI 和 ARB 为降压首选药物,单药控制效果不佳时,优先推荐 ACEI/ARB 为基础的联合用药。

(1) ACEI 和 ARB:能够预防糖尿病患者微量蛋白尿进展为大量蛋白尿,减少尿蛋白排泄,延缓肾脏病进展,其肾脏保护作用的大型临床证据包括 RENAAL、DETAIL、IRMA-2、IDNT 等。DREAM 和 LIFE 研究证实 ACEI 和 ARB 具有一定程度的改善糖代谢的作用。因此,国内外众多指南均推荐 ACEI/ARB 作为高血压伴糖尿病患者降压治疗的首选药物,足剂量 ACEI/ARB 有助于提高降压效果,保护靶器官。

(2) CCB:CCB 能选择性地作用于血管平滑

肌和心肌细胞膜,阻止钙离子内流,降低外周血管阻力而使血压下降,同时对糖脂代谢无影响。长效CCB是高血压合并糖尿病患者在接受ACEI/ARB治疗基础上首选的联合用药。

(3)利尿剂:小剂量噻嗪类利尿剂对代谢的影响较小,不增加新发糖尿病的风险。其与ACEI/ARB联用,具有协同降压作用,利尿剂的不良反应减少,从而降低糖尿病患者的病死率和心血管病发生率。RAAS抑制剂联合低剂量利尿剂的固定复方制剂也推荐用于高血压伴糖尿病的治疗。

(4) β 受体阻滞剂:高选择性 β_1 受体阻滞剂或 α - β 受体阻滞剂对血糖、血脂的影响很小或无影响,适合高血压合并糖尿病患者的治疗,尤其是静息心率 >80 次/分的患者。非选择性 β 受体阻滞剂(如普萘洛尔),因其阻断 β_2 受体可能对糖脂代谢产生不良影响,阻碍 β_2 受体介导的扩血管作用,加重糖尿病周围血管病变,故不适于高血压合并糖尿病患者的治疗。反复低血糖发作的患者应慎用 β 受体阻滞剂,以免掩盖低血糖症状。

(5) α_1 受体阻滞剂:尽管 α_1 受体阻滞剂可部分改善糖代谢,但降压和降脂治疗预防心脏病发作研究(ALLHAT)发现, α_1 受体阻滞剂多沙唑嗪增加心力衰竭的发生。因此, α_1 受体阻滞剂仅在难治性高血压和合并前列腺肥大的高血压患者中应用。

5.1.3 药物使用注意事项

(1)2014年JNC 8和2016年美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)糖尿病医学诊疗标准均建议将血压控制为 $<140/90$ mmHg,若不过度增加治疗负担,患者能够耐受、年轻患者、有蛋白尿的患者和(或)伴有 ≥ 1 项动脉粥样硬化性心血管危险因素的患者,可将血压控制为 $<130/80$ mmHg。

(2)目前被推荐的联合用药方案包括:
① ACEI/ARB + CCB; ② ACEI/ARB + 利尿剂;
③ CCB + β 受体阻滞剂或利尿剂; ④单片复方制剂。①和②是优先推荐的联合方案,单片复方制剂可提高患者服药依从性。三种联合降压方案优选RAAS抑制剂+CCB+利尿剂。

(3)高血压合并糖尿病患者血压节律多为非杓

型甚至反杓型,夜间高血压或血压晨峰,建议选用长效降压药,必要时睡前服一种降压药有助于控制夜间血压,抑制血压晨峰。

(4)如果应用ACEI、ARB或利尿剂,应监测eGFR、血肌酐及血钾水平,若血肌酐水平 >265 $\mu\text{mol/L}$ 或eGFR <30 ml/(min $\cdot 1.73$ m 2),宜选用二氢吡啶类CCB和袢利尿剂。

(5)不推荐ACEI与ARB联合应用,因为动脉粥样硬化性心血管病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)获益没有增加,不良事件发生率却增加,包括高钾血症、晕厥及肾功能不全。

(6)大剂量噻嗪类利尿剂或与 β 受体阻滞剂联用可能对糖脂代谢或电解质平衡有影响,不建议大剂量应用或二者联用。合并高尿酸血症的患者应慎用,痛风患者应禁用利尿剂。

(7)糖尿病和慢性高血压合并妊娠,妊娠期间禁用ACEI和ARB,因其可引起胎儿损伤。已知安全有效的降压药物有甲基多巴、拉贝洛尔等。也可考虑CCB,妊娠期间不推荐使用利尿剂,因为其减少孕妇血容量,可导致子宫胎盘灌注不足。

高血压合并糖尿病药物治疗推荐见表25。

表25 高血压合并糖尿病药物治疗推荐

推荐	推荐等级	证据级别	参考文献
ACEI和ARB可用于高血压合并糖尿病患者	I	A	75, 107, 258-270
ARB可用于糖尿病伴微量白蛋白尿	I	A	50, 108, 111, 266
ACEI和ARB可用于临床蛋白尿及伴CKD的患者	II a	A	51, 52, 107, 109, 264, 265, 271
糖尿病患者使用ACEI/ARB血压仍 $>140/90$ mmHg,可联合CCB或利尿剂	II a	B	71, 75, 258-261, 272, 273
α 受体阻滞剂可以用于高血压合并糖尿病血压控制不理想的患者	II b	C	75, 260, 274-281
伴静息心率 >80 次/分的患者,可选用高选择性 β_1 受体阻滞剂或 α - β 受体阻滞剂	II a	C	282-285
存在反复低血糖发作的患者应慎用 β 受体阻滞剂	II a	C	281, 286-289

注:ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素II受体拮抗剂;CKD:慢性肾脏病;CCB:钙通道阻滞剂

5.2 高血压合并外周动脉粥样硬化

5.2.1 概述 高血压的主要病理学改变是动脉血管和心脏的重塑,表现为小动脉中层增厚、血管管腔狭窄、大动脉扩张、左室肥厚及几何型改变,所以

高血压与动脉粥样硬化的发生和发展是相随相伴的过程。高血压也是引起动脉粥样硬化的主要病因,在导致血管内皮功能损伤的基础上,各种细胞因子及炎性介质的参与形成低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)血管内皮下沉着,逐渐形成粥样斑块。国内流行病学调查发现:随着血压水平的升高和病程的延长,颈动脉斑块的超声检出率也随之升高^[290],国外一组有病历记载的1277例因外伤死亡人群(年龄15~34岁)的尸检报告发现:高血压者胸主动脉、腹主动脉及右冠状动脉的动脉粥样硬化百分比分别为39%、49%、54%,而血压正常者分别为10%、12%、20%,这证实高血压的致动脉粥样硬化作用^[291]。目前尚无统一的动脉粥样硬化诊断标准,临床上仅能通过影像学方法对局部血管管壁和管腔结构进行判断从而作出间接诊断,如血管内超声(intravenous ultrasound, IVUS)、颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT),物理方法测量动脉脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)等,临床上已经有充分的证据表明IMT和颈动脉斑块为预测心血管事件的重要标识。

5.2.2 降压药物选择 大量研究证据证实降压治疗可以减少心血管事件的发生,降低ASCVD的发生率。临床研究也证实不同类型的降压药物抗动脉粥样硬化的作用不同,安慰剂对照研究显示CCB、ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂及利尿剂均能延缓IMT的增厚速度,活性药物之间对照显示CCB抗动脉粥样硬化作用显著优于其他降压药物^[292]。2011年中国专家共识也明确了CCB在我国抗动脉粥样硬化中的确切地位,多项研究也证实了RAAS抑制剂、ACEI、ARB的抗动脉粥样硬化作用。荟萃分析显示各类降压药物作用的总和与安慰剂对比可以使IMT减少 $7\mu\text{m}/\text{年}$ ($P=0.01$)^[293],表明对动脉粥样硬化来说,降压就是硬道理。降压药物的抗动脉粥样硬化作用机制在于改善内皮细胞功能、抗氧化及抗炎作用,从而获得减轻血管损伤、稳定粥样斑块的效果。另一方面,动脉粥样硬化是多因素导致的血管病变,除生活方式干预(如饮食、减肥、运动、戒烟等)外,将降压、降脂、降糖及抗血小

板治疗结合起来,才能获得最好的效果。

(1) 二氢吡啶类CCB:其抗动脉粥样硬化的作用已经被一系列研究所证实,在INSIGHT亚组研究中439例患者随机服用硝苯地平控释片或复方阿米洛利,基线时及每年超声检查IMT,4年观察结果显示尽管两组患者血压下降相差无几,但硝苯地平控释片较利尿剂明显延缓IMT的增厚速度^[294]。PREVENT研究证实氨氯地平具有明显的抗动脉粥样硬化作用,3年期随访,安慰剂组患者IMT增厚 $33\mu\text{m}$,氨氯地平组患者IMT减少 $126\mu\text{m}$ ^[295]。欧洲拉西地平抗动脉粥样硬化试验(ELSA)是一项设计更加科学合理且规模较大的随机双盲研究,2334例高血压患者被随机分为拉西地平组或阿替洛尔组,4年随访,超声检测降压治疗对颈总动脉和分叉处IMT的影响,结果显示:在降压作用相似的前提下,阿替洛尔组和拉西地平组患者IMT的增厚速度分别为 $14.5\mu\text{m}/\text{年}$ 和 $8.7\mu\text{m}/\text{年}$,且观察到拉西地平逆转斑块机会较多,证实拉西地平的抗动脉粥样硬化作用独立于降压作用之外^[78]。

(2) ACEI/ARB:ACEI/ARB的抗动脉粥样硬化作用从动物实验到临床试验均有论述,已经证实替米沙坦和雷米普利在模型大鼠治疗实验中能够减小降主动脉和主动脉窦粥样硬化灶的面积,动脉血管组织中的脂质过氧化物及自由基水平下降,一氧化氮合酶的活性增强^[296]。动物实验还证实阿利吉仑、依那普利及氯沙坦抗动脉粥样硬化作用呈现剂量依赖性,大剂量效果明显,而与药物种类无关^[297]。SECURE试验是雷米普利治疗对颈动脉IMT作用的随机双盲安慰剂对照研究,732例年龄 >55 岁的受试者入选,平均随访4.5年,其结果为安慰剂组IMT平均进展 $21.7\mu\text{m}/\text{年}$,雷米普利组平均进展 $13.7\mu\text{m}/\text{年}$ ^[298]。瑞典厄贝沙坦/阿替洛尔左心室肥厚研究(SILVHIA)发现厄贝沙坦延迟IMT增厚作用明显优于阿替洛尔^[299]。

(3) β 受体阻滞剂:已经有研究证实 β 受体阻滞剂治疗可以延迟颈动脉IMT增厚的速度。BCAPS研究中,在793例受试者中应用美托洛尔 25mg ,氟伐他汀 40mg ,均为每日1次,分别与安慰剂对照进行为期3年的研究,研究终点时氟伐他

汀减少颈总动脉 IMT 9 $\mu\text{m}/\text{年}$, 美托洛尔减少 IMT 23 $\mu\text{m}/\text{年}$ [300]。

(4) 联合他汀类药物: 目前他汀类药物在心血管病高危人群中的一级预防作用已经得到肯定, ASCOT-LLA 和 ALLHAT-LLT 研究已经证实: 在降压基础上联合应用阿托伐他汀和普伐他汀可使高血压患者进一步获益 [301,302]。《中国高血压防治指南 2010》和《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》均指出高危患者降压与降脂联合治疗的策略。阿托伐他汀 ERVERSAL 试验和瑞舒伐他汀 ASTERO 试验应用 IVUS 证实他汀类药物能够延迟动脉粥样斑块的进展, 逆转斑块容积, 研究还显示粥样斑块的容积变化与 LDL-C 水平持续下降和高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 水平的下降直接相关, 说明他汀类药物的抗炎作用是稳定和逆转斑块的重要机制 [303,304]。氨氯地平阿托伐他汀钙片(多达一)是氨氯地平与阿托伐他汀的复方制剂, 是近年来推出的具有降压和降脂功能的单片复方制剂。

高血压合并外周动脉粥样硬化药物治疗推荐见表 26。

表 26 高血压合并外周动脉粥样硬化药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
高血压伴颈动脉增厚和斑块及冠状动脉斑块推荐使用 CCB	I	A	78, 294, 295
高血压伴颈动脉增厚和斑块使用 ACEI	II b	B	298
高血压伴颈动脉增厚和斑块及冠状动脉斑块体积变化使用 ARB	II a	B	299
高血压伴动脉粥样硬化使用 β 受体阻滞剂	II b	C	300
高血压伴动脉粥样硬化使用 CCB/ACEI 十他汀类药物	I	B	301-304

注: CCB: 钙通道阻滞剂; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂

5.2.3 药物使用注意事项

(1) 二氢吡啶类 CCB: 需选择长效制剂, 且长期应用才能显示抗动脉粥样硬化效果。短效制剂易反射性兴奋交感神经致心率加快, 增加心肌氧耗量, 出现心悸症状。过敏者可出现面红、头晕, 少数出现踝部水肿、齿龈增生等。

(2) ACEI/ARB: ACEI 可引起 10% ~ 20% 患者干咳, 需严密观察血肌酐和血钾水平变化, 双侧肾动脉狭窄和妊娠期女性禁用。ACEI/ARB 的抗动

脉粥样硬化作用和靶器官保护作用与剂量有关, 能耐受者可以应用较大剂量。

(3) β 受体阻滞剂: 建议使用高选择性的、脂溶性的 β 受体阻滞剂, 如比索洛尔、美托洛尔等, 或优先选用双重阻滞的 α - β 受体阻滞剂, 如阿罗洛尔、卡维地洛、奈必洛尔等, 以减少对糖脂代谢的影响。

(4) 他汀类药物: 肌病是他汀类药物严重的不良反应, 较少见; 偶见胃肠道症状, 注意观察对肝脏的损害, 用药 2 ~ 4 周复查肝功能, 转氨酶水平升高 3 倍时需停药。他汀类药物治疗的不良反应与剂量有关, 不提倡盲目的大剂量治疗, 他汀类药物稳定和逆转动脉粥样斑块的作用需要长期用药才能显现。

5.3 高血压合并冠心病

5.3.1 概述 高血压降压治疗的目标是最大限度地降低长期心血管发病和死亡的总体风险。流行病学研究证实, 血压水平与冠心病风险在病因学上密切相关, 二者呈连续相关性。然而, 我国高血压合并冠心病患者的血压控制率较低, 2009 年中国高血压合并冠心病患者门诊血压控制率仅为 31.3%。

5.3.2 降压药物选择 高血压合并冠心病患者的用药原则是在生活方式干预的基础上, 既要控制血压以减少心脏负担, 又要扩张冠状动脉以改善心肌血液供应, 即“降压又护心”。

5.3.2.1 降压治疗的启动: JNC 8 指出: 对于 2 级或 3 级高血压合并任何水平的心血管风险 (I /A) 和有心血管风险的 1 级高血压应立即启动降压治疗 (I /B), 低至中等心血管风险的 1 级高血压 (动态血压验证) 也应启动降压治疗 (II a)。

5.3.2.2 目标管理: 2015 年 AHA/ACC/ASH 冠心病患者高血压治疗的科学声明推荐, 年龄 > 80 岁人群目标血压为 < 150/90 mmHg (II a/B), 其他年龄冠心病合并高血压人群 (I /A)、ACS 合并高血压人群 (II a/B) 及心力衰竭合并高血压人群 (II b/C) 目标血压为 < 140/90 mmHg, 心肌梗死后、卒中 / 短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA)、颈动脉疾病、外周动脉疾病及腹主动脉瘤合并高血压人群目标血压为 < 130/80 mmHg (II a/C)。《中国高血压防治指南 2010》推荐高血压合并冠心病患者目标血压为 < 130/80 mmHg。

5.3.2.3 药物推荐: JNC 8 对于高血压合并冠心病的降压治疗推荐使用 β 受体阻滞剂(I/A)和ACEI(I/A)/ARB(I/B)作为首选, 降压同时可减少心肌氧耗量, 改善心肌重构。鉴于CCB具有抗心绞痛和抗动脉粥样硬化的作用, 心绞痛患者推荐使用 β 受体阻滞剂+CCB(I/A)。不推荐使用ACEI+ARB(III)。

(1) β 受体阻滞剂: 主要通过抑制过度激活的交感神经、减弱心肌收缩力及减慢心率发挥降压作用, 降低心肌氧耗量。其改善冠心病预后的大型随机对照研究证据包括MAPHY、MERIT-HF等。在稳定型心绞痛患者中, 推荐作为缓解心绞痛发作的一线用药并在左心收缩功能正常的冠心病患者中长期应用以改善预后, 优先推荐没有内在拟交感活性的美托洛尔和比索洛尔。在ACS患者中, 推荐在发病24小时内应用, 至少应用3年以上; 没有内在拟交感活性的美托洛尔和比索洛尔长效制剂临床证据更为充分, 可作为优先选择; 对于ACS合并高血压且难控制的患者可选择降压作用更为明显的 α - β 受体阻滞剂卡维地洛。Olsson等对5项大型双盲随机研究的荟萃分析发现, 心肌梗死患者每天接受美托洛尔200 mg, 死亡风险降低42%。Freemantle等对82项随机对照研究(其中31项为长期随访)的荟萃分析也发现, 长期应用 β 受体阻滞剂, 心肌梗死后的再梗死率和死亡率均显著降低(每年每百例患者可减少死亡1.2例, 减少再梗死0.9次)。2012美国稳定型心绞痛管理指南推荐使用 β 受体阻滞剂作为初始治疗以缓解症状, β 受体阻滞剂降低死亡风险的益处独立于其他药物之外。TNT研究已经初步确定心率为52.4次/分最佳。

(2) ACEI: 在高血压合并稳定型心绞痛患者中, 推荐无ACEI禁忌证的患者均应一线应用ACEI。EUROPA和HOPE试验证实稳定型心绞痛患者应用ACEI可明显降低心血管事件的发生达20%~25%; 但PEACE和ALLHAT研究则显示稳定型心绞痛患者应用ACEI后未见明显心血管终点事件改善; 随后的ANBP-2研究证明老年男性稳定型心绞痛患者应用ACEI可显著降低动脉粥样硬化患者死亡和心血管事件发生风险。一项包括

EUROPA、ADVANCE、PROGRESS三项研究、纳入29 463例患者的荟萃分析显示, 以培哚普利为基础的治疗方案显著降低全因死亡11%, 降低心血管死亡15%, 降低心血管死亡和心肌梗死18%, 降低心血管死亡、心肌梗死及卒中18%, 降低非致死性心肌梗死20%, 降低心力衰竭住院率16%。在高血压合并ACS患者中, 推荐ACEI作为降压和改善预后的优先选择。GISSI-3、SIS-4及CCS-1研究均证实ACEI明显降低ACS患者死亡率, 在高危患者中的优势更加明显, 《血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识》指出, 对于ACS中ST段抬高型急性心肌梗死、非ST段抬高型急性心肌梗死及不稳定型心绞痛应用ACEI临床效果良好, 临床上治疗这几类疾病推荐首选ACEI; 对于冠心病二级预防及心血管病高危患者也推荐使用ACEI。其中, 喹那普利(*Circulation*, 1996)、卡托普利(*N Engl J Med*, 1998)、依那普利(*Circulation*, 2001)及雷米普利、贝那普利、福辛普利等(*Eur J Pharmacol*, 2007; 《微循环学杂志》, 2009)具有保护内皮功能的作用。培哚普利8 mg使内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)数量显著增加, 证明了ACEI可促进EPCs生成和促进内皮细胞再生的作用; 而在同一研究中, ARB的治疗未使EPCs增多。

(3) ARB: 在所有高血压合并稳定型心绞痛和ACS患者中, 推荐不能耐受ACEI的患者优选ARB进行降压和改善预后治疗。VALIANT(缬沙坦)与PROTECTION(替米沙坦)等研究已证明ARB可改善冠心病患者预后, 但较ACEI无明显优势, ONTARGET研究等不推荐ARB与ACEI同时使用。ARB已被《中国高血压防治指南2010》列入高血压合并冠心病治疗的适应证, 且推荐用于ACEI不能耐受的患者。

(4) CCB: ELSA研究(拉西地平)与INSIGHT(硝苯地平控释片)的研究证明: 二氢吡啶类CCB有较好的抗动脉粥样硬化作用, 我国《二氢吡啶类钙通道阻滞剂在慢性稳定性冠心病中应用中国专家共识》提示二氢吡啶类CCB和非二氢吡啶类CCB均可用于冠心病的治疗。二氢吡啶类CCB防治冠

心病得到随机对照研究支持的药物包括硝苯地平控释片(ACTION、ENCORE II、JMIC-B)、氨氯地平(PREVENT、CAMELOT)、非洛地平及拉西地平,其抗动脉粥样硬化作用明确,长期使用安全性较好。JNC 8和《中国高血压防治指南2010》均推荐使用具有明确临床研究证据的长效二氢吡啶类CCB,避免使用短效制剂。在稳定型心绞痛或ACS患者中,目前研究证实CCB对心血管预后无明显改善,推荐可作为 β 受体阻滞剂不能缓解的心绞痛治疗的一种选择,优先推荐使用非二氢吡啶类CCB。

(5) 利尿剂:在MRC、SHEP、ALLHAT研究中,噻嗪类利尿剂已被证实可改善高血压合并稳定型心绞痛患者的预后。在高血压合并ACS患者中,利尿剂优先用于合并充盈压升高、肺静脉阻塞或心力衰竭患者;对于合并心力衰竭的ACS患者,推荐祥利尿剂优于噻嗪类利尿剂。

(6) 硝酸盐类:在高血压合并稳定型心绞痛或ACS患者中,推荐对于不能耐受 β 受体阻滞剂的患者应用长效硝酸盐类药物缓解心绞痛,当与 β 受体阻滞剂联用时,应在 β 受体阻滞剂效果不佳时加用硝酸盐类药物。

(7) 醛固酮受体拮抗剂:EPHESUS研究提示醛固酮受体拮抗剂可增强ACEI和 β 受体阻滞剂在心肌梗死患者中的疗效;醛固酮受体拮抗剂可改善NYHA心功能分级为III/IV级的ACS患者的心血管预后,但在高血压合并稳定型心绞痛患者中的应用证据尚不充分。

高血压合并冠心病药物治疗推荐见表27。

5.3.3 药物使用注意事项

(1) 二氢吡啶类CCB应选用长效制剂,因为短效CCB虽然也能降低血压,但常会加快心率,增加心脏氧耗量。常见不良反应包括心悸、面部潮红、头痛及下肢水肿等,偶见牙龈增生。非二氢吡啶类CCB在冠状动脉痉挛患者中可作为首选用药,但由于其抑制心脏收缩和传导功能,二至三度房室传导阻滞和心力衰竭患者禁用,且在使用前应详细询问患者病史,进行心电图检查,并在用药2~6周内复查。

(2) β 受体阻滞剂常见的不良反应包括疲乏、

表27 高血压合并冠心病药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献	
高血压合并稳定型心绞痛	β 受体阻滞剂缓解心绞痛发作,在左心收缩功能正常的冠心病患者中长期应用以改善预后	I	A	136, 305-310
预防冠心病心室重构	ACEI和ARB均可应用,ACEI不耐受者推荐使用ARB	I	A	105, 311-313
高血压合并ACS	推荐 β 受体阻滞剂在发病24小时内应用,至少应用3年以上	I	A	314-318
	推荐ACEI作为降压和改善预后的优先选择	I	A	319-324
	不能耐受ACEI的患者优选ARB进行降压和改善预后治疗	I	B	102, 103, 325-329
	利尿剂可用于合并心力衰竭的高血压、冠心病患者	I	A	62, 63, 330, 331
β 受体阻滞剂不能缓解的心绞痛	推荐使用CCB,优先推荐非二氢吡啶类CCB	II a	B	63, 80, 81, 332
不能耐受 β 受体阻滞剂的患者	推荐使用长效硝酸盐类药物缓解心绞痛	I	C	319, 320, 333

注:CCB:钙通道阻滞剂;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素II受体拮抗剂;ACS:急性冠状动脉综合征

肢体冷感、激动不安、胃肠不适等,还可能影响糖脂代谢。二至三度房室传导阻滞和哮喘患者禁用。长期应用者突然停药可发生反跳现象,即撤药综合征;在高血压合并周围血管病患者使用时应注意大剂量对周围血管缺血症状的影响。

(3) 虽然各种ACEI作用机制相同,在总体上可能具有类效应,但各种ACEI与组织中ACE的亲和力不同,药代动力学特性也有差别,因此,可能导致组织浓度的明显差异和不同的临床效果。ACEI最常见不良反应为持续性干咳,多见于用药初期,症状较轻者可坚持服药,不能耐受者可改用ARB。其他不良反应包括低血压和皮疹,偶见血管神经性水肿和味觉障碍。ACEI/ARB长期应用可能导致血钾水平升高,应定期监测血钾和肌酐水平。禁忌证为双侧肾动脉狭窄、高钾血症及妊娠期女性。

(4) 利尿剂应用时应监测循环血量和电解质情况,避免利尿导致血容量不足,诱发或加重冠状动脉灌注不足和电解质紊乱。

(5) 硝酸盐类药物应用时应注意其扩张血管导致的头痛、面部潮红及心率加快等不良反应,注意监测血压,避免过度降压导致器官灌注不足。

(6) 醛固酮受体拮抗剂可引起血钾水平升高, 注意监测患者肾功能; 对于肾功能不全患者, 醛固酮受体拮抗剂尽量不与 ACEI/ARB 联用, 避免出现高钾血症等并发症。

(7) 单药或联合用药的目的都是使血压达标, 当血压未达标时应从低强度变更至高强度降压或联合用药使血压达标。

5.4 高血压合并心房颤动

5.4.1 概述 高血压与心房颤动联系紧密。一方面, 高血压是心房颤动常见的共患病, 50% 以上的心房颤动患者合并高血压; 另一方面, 高血压是心房颤动的常见病因之一。高血压通过血流动力学改变和 RAAS 的过度激活所引起的心房结构重构和电重构, 为心房颤动的发生和维持提供病理生理基础。高血压增加心房颤动及其相关并发症(包括卒中/血栓、大出血及死亡)的发生风险。国际主要指南对于高血压合并心房颤动患者的降压目标值均无特殊推荐。《中国高血压防治指南 2010》指出, 中国人群目标血压为 140/90 mmHg, 年龄 ≥ 65 岁的老年人的收缩压应控制为 < 150 mmHg, 高于此值即应启动降压治疗。

5.4.2 降压药物选择 高血压伴心房颤动患者的降压治疗原则包括降低血压和左心房负荷。推荐 ACEI/ARB 用于预防心房颤动的发生和进展, 单药控制不良时, 优先推荐 ACEI/ARB 与 CCB 或噻嗪类利尿剂联用。

(1) ACEI/ARB: RAAS 激活是高血压和心房颤动的共同病理生理基础, 多数高血压患者 RAAS 过度激活, 而其主要效应成分 Ang II 对心房颤动的发生和维持发挥重要作用。ACEI/ARB 和醛固酮受体拮抗剂可以预防心肌重构, 减轻心房纤维化和肥大, 修复心肌细胞间隙连接的解偶联和钙调控损伤, 减轻氧化应激和炎症反应。LIFE 等研究证实以 ACEI/ARB 为基础的治疗可以减少高血压患者新发心房颤动的发生^[334]。《中国高血压防治指南 2010》指出 ACEI/ARB 适用于高血压患者心房颤动的预防。ACTIVE-I 研究提示 ARB 可能减少心房颤动患者心力衰竭住院事件的发生^[104]。2011 年 AHA/ACC/ 美国心律学会 (Heart Rhythm Society,

HRS) 心房颤动患者管理指南推荐 ACEI/ARB 用于预防原发性高血压患者心房颤动的发生 (II a)。2011 年 J-RHYTHM 研究显示对于合并高血压的阵发性心房颤动患者, 坎地沙坦和氨氯地平在减少每月心房颤动天数方面无显著差异^[335]。2012 年发表的 ANTIPAF 研究及既往发表的 CAPRAF 研究和 GISSI-AF 研究均显示, ARB 未能预防阵发性或持续性心房颤动的发生^[336-338]。对于已经发作过心房颤动的患者, 如不合并心力衰竭和左室功能不全, ARB 在预防心房颤动复发方面的作用并不优于安慰剂。考虑已有数据的异质性, 2014 年该指南将这一推荐的证据等级降为 II b^[339]。

2016 年 ESC 心房颤动管理指南认为抑制 RAAS 可以预防心房结构重构, 减少心房颤动复发^[340]。丹麦 1995—2010 年的回顾性研究显示, 在预防心房颤动发生方面, ACEI/ARB 优于 β 受体阻滞剂和利尿剂^[341]。对于导管消融术后的心房颤动患者, 与单独应用抗心律失常药物相比, 联合应用 ACEI/ARB 可以预防心房颤动的复发^[342]。

(2) β 受体阻滞剂: 对于高血压合并心房颤动患者, β 受体阻滞剂可以发挥控制心室率的作用^[343]。《中国高血压防治指南 2010》指出 β 受体阻滞剂适用于高血压合并快速性心律失常患者。2013 年 ESH/ESC 高血压指南也指出, 对于高血压患者, β 受体阻滞剂可用于预防心房颤动和控制心室率。

(3) CCB: 对于需要控制心率的心房颤动患者, 不论是阵发性、持续性还是永久性心房颤动, 2014 年 AHA/ACC/HRS 心房颤动患者管理指南推荐的一线治疗药物为 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类 CCB (地尔硫草和维拉帕米)^[344]。但一般情况下不推荐 β 受体阻滞剂与非二氢吡啶类 CCB 联合使用。

(4) 利尿剂: 在我国, 常用的噻嗪类利尿剂主要是氢氯噻嗪和呋达帕胺。但其对心房颤动发病率的影响目前缺乏深入研究。

高血压合并心房颤动药物治疗推荐见表 28。

5.4.3 药物使用注意事项

(1) ACEI/ARB 长期应用可能导致血钾水平升高, 应注意定期监测血钾和血肌酐水平。

(2) 非二氢吡啶类 CCB 常见不良反应包括抑

表 28 高血压合并心房颤动药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
减少高血压患者新发心房颤动的发生: ACEI/ARB 作为首选	II a	B	104, 334-338, 342, 345
减少高血压患者心房颤动复发: 推荐 ACEI/ARB, 可以预防心房结构重构	II b	B	336-338, 340-342
心房颤动患者心室率控制: 推荐β受体阻滞剂和非二氢吡啶类 CCB 作为一线药物	I	B	339, 343, 344, 346, 347

注: ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂; CCB: 钙通道阻滞剂

制心脏收缩功能和传导功能。二至三度房室传导阻滞和心力衰竭患者禁用。在使用非二氢吡啶类 CCB 前应详细询问病史, 进行心电图检查, 并于用药 2~6 周内复查。

(3) 对于需要控制心室率的高血压合并心房颤动患者, 可应用β受体阻滞剂, 如患者同时合并糖耐量异常和代谢综合征, β受体阻滞剂与利尿剂联用需谨慎。二至三度心脏传导阻滞和哮喘患者禁用β受体阻滞剂。

(4) 抗凝治疗: 在心房颤动患者中, 合并高血压者卒中/血栓栓塞事件的风险增加 2 倍。抗凝治疗是高血压合并心房颤动患者的基础性治疗。应在综合评估卒中和出血风险及临床净获益的基础上考虑给予口服抗凝药物治疗。华法林 (I, A) 与非维生素 K 拮抗剂类新型口服抗凝药 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC) (I, B) 均可作为心房颤动患者血栓栓塞预防的首选治疗药物。2016 年 ESC 心房颤动管理指南指出, 对于适宜应用 NOAC 的患者, 优先推荐 NOAC (I, A)。

RELY、ROCKET-AF 及 ARISTOTLE 研究分别评估了达比加群、利伐沙班及阿哌沙班, 提示 NOAC 预防卒中和血栓栓塞事件的有效性不劣于或优于华法林^[348-350]。更为重要的是, 与华法林相比, NOAC 出血事件尤其是颅内出血事件发生率显著降低。ENGAGE-AF 研究结果显示, 与华法林相比, 依度沙班 60 mg/d 可降低非瓣膜性心房颤动 (nonvalvular atrial fibrillation, NVAF) 且肌酐清除率 ≤ 95 ml/min 的患者卒中和大出血风险^[351]。NOAC 使用更为方便, 不需要监测国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)。近期关于 NOAC 的研究结果提供了进一步的循证证据。一项比较亚洲

NVAF 患者服用达比加群和华法林的研究结果提示, 对于具有卒中高风险 (高 CHA₂DS₂-VASc 评分) 的患者, 服用达比加群可降低急性肾损伤的风险^[352]。澳大利亚研究表明, 在心房颤动患者中, NOAC 应用的持续性优于华法林, 此优势在预防卒中和死亡方面具有重要的临床意义^[353]。荟萃分析显示, 在卒中二级预防中, NOAC 优于华法林^[354]。虽然 NOAC 在临床试验外的价值尚待论证, 但其在治疗领域有较好的应用前景。

心房颤动患者使用 NOAC 剂量需个体化, 应考虑患者的年龄、体重、肾功能、药物相互作用等临床因素。2016 年 ESC 心房颤动管理指南建议所有心房颤动患者根据肌酐水平或肌酐清除率评估肾功能, 排查肾脏病, 以指导心房颤动患者的抗凝治疗 (I, A); 所有抗凝治疗的心房颤动患者至少每年评价肾功能以发现 CKD (II a, B)。

(5) 抗凝治疗风险评估: 对于 NVAF 患者的卒中风险评估, 2016 年 ESC 心房颤动管理指南仍推荐应用 CHA₂DS₂-VASc 评分 (表 29)。该指南指出, 对于 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分的男性和 ≥ 3 分的女性, 推荐口服抗凝药 (特殊情况可采用左心耳封堵) 预防血栓 (I, A), 不推荐使用抗血小板药物预防心房颤动引发的卒中 (III, A); 对于 CHA₂DS₂-VASc 评分为 1 分或 2 分的患者, 可考虑应用口服抗凝药 (II a, B)。2014 年 AHA/ACC/HRS 心房颤动患者管理指南首次建议心房颤动患者接受抗凝治疗前应用 HAS-BLED 评分评估抗凝治疗的出血风险: 评分越高, 出血风险越高。HAS-BLED 评分 ≥ 3 分者属于抗凝出血高危患者, 接受抗凝治疗应谨慎, 需要严密监测不良事件 (表 30)。

NOAC 在心房颤动患者中的使用特点见表 31。

表 29 CHA₂DS₂-VASc 评分

危险因素	评分 (分)
充血性心力衰竭/左室功能不全	1
高血压	1
年龄 ≥ 75 岁	2
糖尿病	1
卒中/短暂性脑缺血发作/血栓栓塞	2
血管疾病	1
年龄 65~74 岁	1
性别 (女性)	1
总分	9

表30 HAS-BLED 评分

字母	临床特点	评分(分)
H	高血压	1
A	肝、肾功能异常(各1分)	1或2
S	卒中病史	1
B	出血史	1
L	INR波动	1
E	老年(如年龄>65岁)	1
D	药物或嗜酒(各1分)	1或2

最高评分为9分

注: INR: 国际标准化比值

表31 NOAC 在心房颤动患者中的使用特点^[354]

合并临床情况	NOAC 使用推荐
稳定型心绞痛	NOAC 单药治疗, 具体无特殊推荐
ACS, PCI 或支架	NOAC 减量后与抗血小板药物三联使用, 具体无特殊推荐
心脏复律后	NOAC, 具体无特殊推荐
射频消融后	延续 NOAC
机械瓣膜置换术后或风湿性心脏病	不适合 NOAC
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 (男) / 2 (女)	达比加群 阿哌沙班
首次单次心房颤动发作	不推荐 NOAC
合并使用抗心律失常药物	维拉帕米: 达比加群或依度沙班需减量 屈奈达隆: 依度沙班需减量; 达比加群为禁忌; 利伐沙班和阿哌沙班慎用
既往 TIA/ 卒中	NOAC 优于 VKA, 避免与阿司匹林联用
急性缺血性卒中溶栓 卒中后初始抗凝治疗	达比加群, 正常 APTT 目前尚无 NOAC 用于早期抗凝的安全性和有效性的资料
胃肠道出血高风险	阿哌沙班 5 mg 达比加群 110 mg
肾功能损害	阿哌沙班 5 mg 阿哌沙班 2.5 mg (> 80 岁, 体重 ≤ 60 kg, 肌酐水平 ≥ 1.5 mg/dl) 利伐沙班 15 mg 依度沙班 30 mg
增龄	阿哌沙班 2.5 mg 达比加群 110 mg
高血压	NOAC, 具体无特殊推荐

注: NOAC: 非维生素 K 拮抗剂类新型口服抗凝药; ACS: 急性冠状动脉综合征; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; TIA: 短暂性脑缺血发作; VKA: 维生素 K 拮抗剂; APTT: 活化部分凝血活酶时间

5.5 高血压合并慢性肾脏病

5.5.1 概述 高血压既是导致肾脏损害的原因, 又是 CKD 进展的关键因素; 控制高血压可以延缓 CKD 的进展, 保护肾功能, 降低心血管事件的发生风险。

5.5.2 降压药物选择

5.5.2.1 降压药物选择原则: 高血压合并 CKD 患者降压药物的选择除了普遍适用的降压疗效、安全性及依从性外, 还需要综合考虑是否合并糖尿病、蛋白尿, 心肾保护作用以及对特殊人群如血液透析、

肾移植、儿童、老年等肾脏病患者的药物选择注意事项。选择的药物主要包括 ACEI、ARB、CCB、噻嗪类利尿剂、袢利尿剂、 α - β 受体阻滞剂等, 其中 ACEI 或 ARB 为首选药物。

5.5.2.2 指南推荐 多项临床试验将血清肌酐 > 1.5 ~ 2.0 mg/dl 作为常规的排除标准。关于高血压合并 CKD 的血压控制靶目标和特殊药物选择亟需大规模的随机对照试验进一步证实。依据不同国家的指南, 遵循如下原则降压: 高血压合并 CKD 患者降压治疗的靶目标可以按照糖尿病、年龄、蛋白尿进行分层。

(1) 降压靶目标: ① 高血压合并糖尿病的 CKD 患者血压控制在 < 140/90 mmHg, 如患者能够耐受, 血压目标值可以再适当降低为 < 130/80 mmHg。尿白蛋白 \geq 30 mg/24h 时血压控制在 \leq 130/80 mmHg。② 老年患者: 60 ~ 79 岁高血压合并 CKD 患者血压目标值 < 150/90 mmHg, 如患者能够耐受, 可进一步降为 < 140/90 mmHg。≥ 80 岁高血压合并 CKD 患者血压目标值 < 150/90 mmHg, 如患者能够耐受, 可以降至更低, 但应避免血压 < 130/60 mmHg。③ 透析患者: 我国建议, 血液透析患者透析前收缩压 < 160 mmHg (含药物治疗状态下)。腹膜透析患者血压目标值 < 140/90 mmHg, 年龄 > 60 岁患者血压控制目标可放宽至 < 150/90 mmHg。

(2) 降压药物: 肾性高血压往往需要联合使用 2 种或 2 种以上降压药物。① RAAS 抑制剂的地位很重要, 可以作为优先推荐, 在 CKD 1 ~ 3 期高血压患者使用单药不能达标时, 常采用以 RAAS 抑制剂为基础的联合治疗方案, CKD 3 ~ 4 期患者需谨慎使用 ACEI 和 ARB, 建议初始剂量减半, 严密监测血钾、血肌酐水平及 GFR 的变化, 及时调整药物剂量和类型。常规的联合降压药物为 ACEI/ARB + 二氢吡啶类 CCB、ACEI/ARB + 噻嗪类利尿剂或二氢吡啶类 CCB + 噻嗪类利尿剂。多数血压难以控制的患者可采用 ACEI/ARB + 二氢吡啶类 CCB + 噻嗪类利尿剂组成的三药联合方案。这些联合方案可获得较好的降压疗效, 减少下肢水肿及高钾血症等不良反应。对于仍不能达标的难治性高血压患者, 第 4 种降压药可加用 α - β 受体阻滞

剂、 α 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、中枢性降压药等。 α - β 受体阻滞剂双受体阻滞作用对CKD合并高血压患者具有独特的应用价值。对CKD 4~5期的高血压患者常在无肾脏透析保障的条件下应用以CCB为基础的治疗并联合 α - β 受体阻滞剂,慎用醛固酮受体拮抗剂。长期观察发现2种RAAS抑制剂的联合并未获得更好的效果,但也未发现更多的不良反应,较适合于膜性肾病伴大量蛋白尿者(肾内科应用)。

②不能将RAAS抑制剂定义为肾毒性药物,因为该类药仅引发肌酐水平升高。醛固酮受体拮抗剂除了可以利尿和降压外,还可以抗盐和抗钠,而CKD患者对水、钠、钾的调节功能下降,如果应用醛固酮受体拮抗剂,可能会引发高血钾;螺内酯有雌激素样作用,可能引起男性乳房发育;依普利酮可以避免螺内酯的相关不良反应。

③ α - β 受体阻滞剂可以用于任何分期的CKD合并高血压患者,且不易被透析清除。

④噻嗪类利尿剂降压作用效果好,安全,价廉,与ACEI/ARB联合为固定复方制剂,不仅具有利尿作用,更可从高血压时过度兴奋的RAAS方面发挥作用,达到利尿和阻断AT₁受体的双重作用。既往认为CKD 4期(GFR < 30 ml/min)开始应用噻嗪类利尿剂效果可能不理想,而推荐用袢利尿剂(如呋塞米)代替。新的观点认为即使已经达到CKD 4期,为达到降压目的依然可以使用噻嗪类利尿剂。

高血压合并CKD药物治疗推荐见表32。

表32 高血压合并CKD药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
合并糖尿病的CKD患者ACEI和ARB作为优先推荐	I	A	86, 119, 355-363
高血压合并CKD联合用药可优先选择CCB + ACEI/ARB	I	A	119, 180, 355, 364-368
高血压合并CKD患者[eGFR > 30 ml/(min·1.73m ²)], RAAS抑制剂联合利尿剂	II a	B	48, 63, 369
CKD患者尿蛋白 \geq 30 mg/24h时血压控制在 \leq 130/80 mmHg, ACEI和ARB作为优先推荐	I	A	50, 51, 86, 107, 119, 355-361
高血压合并CKD可使用 α - β 受体阻滞剂	II a	C	365, 368
老年患者: 60~79岁CKD患者CCB优先推荐, 未达< 140/90 mmHg, 能耐受可使用CCB + ACEI/ARB	II a	B	180, 362-364
血液透析患者透析前药物治疗: ACEI、ARB、CCB	II a	B	86, 356-361

注: CKD: 慢性肾脏病; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素II受体拮抗剂; CCB: 钙通道阻滞剂; RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; eGFR: 估算肾小球滤过率

5.5.3 药物使用注意事项

(1) 服用药物时间: 肾脏病患者高血压表现为夜间血压升高, 42%呈现非杓型, 22%为反杓型血压。在不增加服药次数和药物剂量的情况下, 睡前服用一种或多种降压药对非杓型血压患者是一项经济、简单、有效的控制CKD高血压、降低不良事件风险、保持eGFR的方法。

(2) 大量蛋白尿和肾功能不全者宜选择摄入高生物价蛋白, 并限制在0.3~0.6 g/(kg·d); 有蛋白尿的患者应首选ACEI或ARB作为降压药物。ACEI和ARB在减少蛋白尿和延缓肾脏病进展方面作用相当, 最佳降蛋白剂量为双倍剂量, ACEI + ARB并不优于单药剂量。临床研究显示, 与仅使用ACEI或ARB的患者相比, 联用这两种药物的患者肾衰竭和高钾血症风险均增加1倍以上。在联用ARB/ACEI的患者中, 86%仍发生蛋白尿或症状性左室收缩功能不全, 此外, 低血压发生率也增高。

(3) 应用ACEI、ARB、利尿剂的糖尿病合并糖尿病肾病患者(白蛋白尿 > 30 mg/24h), 需监测血肌酐和血钾水平。

(4) 对老年高血压、肾功能不全, 或合并心力衰竭、脱水及糖尿病的CKD患者应注意降压药物治疗要个体化, 从小剂量开始, 缓慢降压, 1~2周内平稳缓慢降压, 降压过程中同时监测肾功能和血钾水平的变化。老年患者多为盐敏感性高血压, 可以通过检测24小时尿钠评估食盐摄入情况, 并由此指导利尿剂的使用。

(5) 妊娠期女性禁用ACEI、ARB。

(6) 联合用药的注意事项: ①限制钠盐摄入量(< 6 g/d)或加用利尿剂可以增强ACEI/ARB的降压和降尿蛋白作用。②ACEI/ARB可与 α - β 受体阻滞剂和CCB联用。ACCOPLISH研究显示, 在延缓CKD进展方面, ACEI(贝那普利) + CCB(氢氯地平)优于ACEI(贝那普利) + 利尿剂(氢氯噻嗪)。③ACEI/ARB与非甾体抗炎药、环氧合酶2抑制剂或保钾利尿剂联用时应谨防高钾血症。④醛固酮受体拮抗剂为保钾利尿剂, 宜与排钾利尿剂联用, 当与ACEI、ARB及其他保钾利尿剂联用时需高度谨慎。螺内酯和依普利酮与CYP具有交互

作用,与此类药物联用时也应慎重。⑤ CCB 尤其是二氢吡啶类 CCB 易致液体潴留,宜避免联用其他血管扩张剂。二氢吡啶类 CCB 还可影响代谢,并能与环孢素及他克莫司相互作用。非二氢吡啶类 CCB 与 β 受体阻滞剂联用易致严重的缓慢性心律失常,在进展性 CKD 患者中尤为明显。

(7) 用药剂量:需综合考虑药代动力学、并发症及联合用药等情况,若药物经肾脏排除,尚需根据 GFR 调整用药剂量。

(8) 降压药物使用流程:在无禁忌证的情况下,ACEI 或 ARB 能延缓 CKD 进展,是高血压合并 CKD 患者的首选降压药物。2 型糖尿病合并高血压患者出现大量蛋白尿时常选择 ARB,可以减慢肾脏病进展。建议使用《高血压与糖尿病患者微量白蛋白尿的筛查干预中国专家共识》推荐的筛查与治疗流程和 JNC 8 推荐的血压管理流程。

(9) α - β 受体阻滞剂临床适应证、禁忌证及注意事项:①适应证:a. 合并交感神经兴奋型高血压,包括合并慢性心功能不全的高血压、合并快速性心律失常的高血压、中青年高血压;b. 合并糖脂代谢紊乱的高血压;c. 难治性高血压。②禁忌证:a. NYHA 心功能分级为 IV 级的失代偿心力衰竭患者,需使用静脉正性肌力药;b. 哮喘、伴或不伴支气管痉挛的慢性阻塞性肺疾病患者;c. 严重肝功能障碍患者;d. 二至三度房室传导阻滞、严重心动过缓(心率 < 50 次/分)或病态窦房结综合征(包括窦房阻滞)者;e. 心源性休克高风险者(年龄 > 70 岁、基础收缩压 < 110 mmHg、心率 > 110 次/分等情况同时存在者);f. 明显低血压(收缩压 < 85 mmHg)或伴低心排血量(如末梢循环灌注不良);g. 对该药过敏患者。③使用注意事项:a. α - β 受体阻滞剂与洋地黄均能减慢房室传导速度,故对已使用洋地黄者应慎用该药;b. 治疗缺血性心脏病和心力衰竭可引起一过性肾功能障碍;c. 开始用药和增加剂量期间应严密观察患者的呼吸状况,如发生支气管痉挛应及时减少剂量或停药;d. 手术、长时间禁食、末梢血液循环障碍、有严重过敏史及正在接受脱敏治疗者需慎用。长期用药须定期检查肝肾功能及心率、血压、心电图等,及时处理不良反应;e. 儿童、

孕妇、哺乳期女性慎用。

5.6 高血压合并卒中

5.6.1 概述 血压与卒中发病危险呈对数线性关系,脑血管病的发病、复发、预后均与高血压密切相关。然而,过度降压又可导致低灌注性脑损害,促进卒中恶化,是发生卒中后认知功能障碍的重要基础。

5.6.2 降压药物选择

5.6.2.1 降压药物选择原则:降压治疗对卒中一级预防证据充分、效果明确,舒张压每降低 5 mmHg 或收缩压每降低 10 mmHg,卒中风险降低 30% ~ 40%。获益主要来源于血压降低本身,并非某类药物有超越其他药物的特殊保护作用。由于缺少不同降压药物之间“头对头”的比较研究,卒中二级预防最佳降压治疗方案仍不确定。现有证据表明,单用利尿剂或联合应用利尿剂与 ACEI 是有效的。

5.6.2.2 指南推荐:《中国高血压防治指南 2010》^[75]指出,卒中后高血压患者的血压目标值一般为 $< 140/90$ mmHg,如患者不能耐受,则应降至可耐受的最低水平。《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》指出,由于颅内大动脉粥样硬化性狭窄(狭窄率为 70% ~ 99%)导致的缺血性卒中或 TIA 患者,推荐目标血压 $< 140/90$ mmHg (II b)^[370]。由于低血流动力学原因导致的卒中或 TIA 患者,应权衡降压速度与幅度对患者耐受性及血流动力学的影响。降压药物种类和剂量的选择以及降压目标值应个体化,应全面考虑药物、卒中特点、患者三方面因素(II b)。

目前认为,5 种一线降压药物——利尿剂、CCB、ACEI、ARB 及 β 受体阻滞剂均可作为卒中一级和二级预防的降压治疗药物,单药治疗或联合用药。从指南推荐等级上看,降压治疗在卒中一级预防为 I A 级推荐,5 种降压药物均可应用。卒中二级预防优先推荐利尿剂、ACEI,尤其是二者联用, β 受体阻滞剂的证据强度较弱。需要注意:预防卒中,降压是硬道理,合理使用降压药物,有效降低血压,就能够达到预防卒中发生和再发的目的。

(1) 利尿剂:卒中后降压治疗研究(PATS)显示利尿剂组患者卒中相对风险降低 29%,总死亡相对风险降低 9%,确立了利尿剂在卒中二级预防

中的地位(I, B)^[64]。

(2) β 受体阻滞剂:一级预防荟萃分析提示 β 受体阻滞剂降低卒中风险的作用不及其他几类降压药物,但与安慰剂比较仍能降低卒中风险(II b, A)^[371,372]。阿替洛尔的2项卒中二级预防随机双盲安慰剂对照研究显示卒中风险降低亦无显著性。因此,部分指南不推荐 β 受体阻滞剂用于卒中合并高血压患者。

(3) CCB:大规模临床研究已显示,采用CCB降压治疗,无论与安慰剂对照(STONE、Sys-China、Sys-Eur)^[77,373,374],还是与活性药物对照(STOP-2、INSIGHT、NORDIL、ALLHAT、VALUE等)^[54,93,126,301,375],均显著降低卒中风险。荟萃分析显示,CCB在预防卒中方面稍优于其他类降压药物(I, A)^[376-378]。然而迄今为止,尚无CCB在卒中二级预防中的多中心随机双盲对照前瞻性临床试验。非洛地平减少心血管并发症研究(FEVER)纳入2368例脑血管病病史患者,非洛地平组患者血压较安慰剂组下降了4.0/1.8 mmHg,首次卒中发生率降低26%,但两组卒中再发差异无显著性(II a, B)^[55]。

(4) ACEI:在培哚普利防止复发性卒中研究(PROGRESS)中,ACEI+利尿剂组患者卒中风险降低43%^[70,379],该试验奠定了ACEI在卒中二级预防中的地位,使多部指南推荐ACEI作为预防卒中复发的首选用药(I, B)。但此研究中ACEI单药治疗组患者卒中风险降低与安慰剂组比较差异无显著性。HOPE研究中有卒中病史的患者,ACEI组卒中风险降低亦无显著差异。因此,卒中二级预防是否首选ACEI有待商榷。

(5) ARB:荟萃分析显示,ARB对卒中二级预防具有更好的作用^[380]。依普沙坦和尼群地平对卒中二级预防影响(MOSES)研究入选2年内发生脑血管事件的患者,依普沙坦组患者再发卒中风险显著降低^[91,381]。但卒中二级预防有效性(PRoFESS)研究入选发病120天内缺血性卒中患者,替米沙坦组患者卒中风险未显著降低^[382,383]。因此,ARB在卒中二级预防中的地位尚未确定(II a, B)。

(6) 联合治疗方案:联合治疗降压达标是减少包括卒中在内的心脑血管事件的根本。不同联合治疗方案对卒中中的一级预防也有一些临床研究。ASCOT研究比较了CCB+ACEI与利尿剂+ β 受体阻滞剂对高危患者的作用,前者卒中风险降低23%^[61]。中国卒中一级预防研究(CSPPT)纳入亚甲基四氢叶酸还原酶C677T基因型已知的约20000例原发性高血压患者,结果显示,与依那普利片单药治疗相比,依那普利叶酸片联合治疗组卒中风险降低21%^[184]。老年人高血压试验(HYVET)研究入选 ≥ 80 岁老年高血压患者,随机给予培哚普利+吲达帕胺治疗,与安慰剂相比,治疗组患者卒中风险降低30%,其中致死性卒中减少39%^[48]。

高血压合并卒中药物治疗推荐见表33。

表33 高血压合并卒中药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
预防卒中复发首选利尿剂、ACEI或二者联合	I	B	64, 70, 379
ARB或CCB对卒中的二级预防可能有益	II a	B	55, 91, 381-383
β 受体阻滞剂与安慰剂相比可能降低卒中风险,但与活性药物相比增加卒中风险,不推荐作为卒中一级和二级预防的初始选择	II b	A	371, 372

注:ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素II受体拮抗剂;CCB:钙通道阻滞剂

5.6.3 药物使用注意事项

(1) 卒中患者降压治疗过程中应避免出现心、脑、肾重要器官供血不足。老年、严重体位性低血压患者更应谨慎降压。降压药物由小剂量开始,根据患者耐受性调整降压药物及剂量。

(2) 一侧颈动脉狭窄 $\geq 70\%$ 时,收缩压应控制在130~150 mmHg;双侧颈动脉狭窄 $\geq 70\%$ 时,收缩压应控制在150~170 mmHg。建议对卒中患者在有条件的情况下进行颈动脉超声及颅内多普勒超声检查。颈动脉狭窄 $< 70\%$ 的高血压患者降压治疗同一般人群。

(3) 阻遏清晨觉醒后的血压骤升,在降低卒中复发方面非常重要。

(4) 含服短效硝苯地平,由于药物吸收迅速,降压幅度和速度难以掌控,对合并颅内血管狭窄的患者有诱发卒中再发的风险。因此,卒中后患者

血压波动时禁忌含服短效硝苯地平(心痛定)作为急性降压药物。

(5) 综合干预有关危险因素及处理并存的临床疾病,如抗血小板治疗、调脂治疗、降糖治疗、心律失常处理等。

5.7 高血压合并心力衰竭

5.7.1 概述 心力衰竭是各种心脏疾病的严重和终末阶段,其在各年龄段的病残率和病死率均高于其他心血管病,而高血压是导致心力衰竭发生、发展的最重要原因之一。降压治疗可大幅度降低高血压患者心力衰竭的发生率,也可减少高血压合并心力衰竭患者的心血管事件,降低病死率,改善预后。

5.7.2 降压药物选择 全身神经内分泌的过度激活与高血压密不可分,也是导致和促进心脏病理性重构进而发展为心力衰竭的关键机制,其中RAAS和交感神经系统过度激活发挥重要作用。因此,在高血压的临床治疗中,降压达标的同时有效抑制RAAS和交感神经活性,是预防和治疗高血压合并心力衰竭的基础。

5.7.2.1 药物选择原则:优先选择ACE/ARB、 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂。推荐采取联合治疗,ACEI/ARB与 β 受体阻滞剂联用,或ACEI/ARB与 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂联用。

5.7.2.2 指南推荐:在高血压合并心力衰竭患者中,尚无随机对照研究“头对头”比较不同降压药物或不同血压控制水平对心血管转归的影响。现有指南建议均基于流行病学数据,高血压或心力衰竭临床试验的亚组分析及专家建议。依据《中国高血压防治指南2010》以及《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》,降压目标的推荐:

(1) 高血压合并左室肥厚(射血分数保留的舒张功能不全)患者,应积极控制高血压:血压控制目标均为 $< 130/80$ mmHg。原则上5类降压药物均可治疗,优先推荐有循证医学证据的ARB和ACEI,或ACEI/ARB联合 β 受体阻滞剂或利尿剂及醛固酮受体拮抗剂,最终应用剂量往往会明显高于高血压治疗中的剂量。

(2) 高血压伴射血分数降低的心力衰竭患者需积极控制高血压,将血压降至 $< 130/80$ mmHg,

以ACEI/ARB联合 β 受体阻滞剂和(或)利尿剂。如仍有心力衰竭症状则需加用醛固酮受体拮抗剂。如经上述联合治疗血压仍不能控制,需应用CCB,可选用氨氯地平或非洛地平。对血流动力学不稳定血压正常或较低的患者,应由常规降压治疗剂量的 $1/8 \sim 1/4$ 起始,缓慢递增剂量,直至达到抗心力衰竭的目标剂量或患者最大耐受剂量。

5.7.2.3 各类降压药物在高血压合并心力衰竭治疗中的应用

(1) 利尿剂:利尿剂通过抑制肾小管特定部位钠或氯的重吸收,消除心力衰竭时的水钠潴留。在利尿剂开始治疗后数天内即可降低颈静脉压,减轻肺淤血、腹水、外周水肿及体重,并改善心功能和运动耐量,但单一利尿剂治疗并不能维持长期的临床稳定。心力衰竭干预试验均同时应用利尿剂作为基础治疗。对于有液体潴留的心力衰竭患者,利尿剂是唯一能够充分控制和有效消除液体潴留的药物,是心力衰竭标准治疗中必不可少的组成部分。

注意事项:①过敏史:与磺胺类药物有交叉反应。②慎用:无尿或严重肾功能减退者和严重肝功能损害者;糖尿病、高尿酸血症或有痛风病史者;高钙血症、低钠血症、低钾血症、红斑狼疮、胰腺炎患者;交感神经切除者。

适应证:有液体潴留证据或曾有过液体潴留的所有心力衰竭患者均应给予利尿剂(I, C)。

禁忌证:利尿剂过敏;高钾血症(螺内酯、阿米洛利及氨苯蝶啶)。

(2) ACEI:ACEI是被证实能降低心力衰竭患者死亡率的第一类药物,也是循证医学证据积累最多的药物,一直被公认为治疗心力衰竭的基石和首选药物。

适应证:所有射血分数下降的心力衰竭患者,都必须且终身使用,除非有禁忌证或不能耐受(I, A)。即心力衰竭高发危险人群(阶段A)应考虑使用ACEI预防心力衰竭(II a, A)。

禁忌证:曾发生致命性不良反应,如喉头水肿、无尿性肾衰竭患者或妊娠女性禁用。有下列情况者须慎用:双侧肾动脉狭窄,血肌酐 $> 265 \mu\text{mol/L}$ (3 mg/dl),血钾 $> 5.5 \text{ mmol/L}$,伴症状性低血压(收

缩压 < 90 mmHg),左室流出道梗阻(如主动脉瓣狭窄、肥厚型梗阻性心肌病)等。

(3) ARB: ARB可阻断Ang II与AT₁受体结合,从而阻断或改善因AT₁受体过度兴奋导致的诸多不良反应,如血管收缩、水钠潴留、组织增生、胶原沉积、促进细胞坏死和凋亡等,还能够通过加强Ang II与AT₂受体结合发挥有益效应。

适应证:与ACEI相同,推荐用于不能耐受ACEI的患者(I,A)。也可用于经利尿剂、ACEI及 β 受体阻滞剂治疗后临床状况改善仍不满意,又不能耐受醛固酮受体拮抗剂的有症状心力衰竭患者(II b,A)。

禁忌证:ARB过敏史者;严重肾衰竭患者;孕妇及哺乳期女性;双侧肾动脉明显狭窄。

(4) β 受体阻滞剂: β 受体阻滞剂治疗可恢复心肌细胞 β_1 受体的正常功能,并使之上调。长期应用(> 3 个月时)可改善心功能,提高LVEF;治疗4~12个月,能够降低心室肌重量和容量,改善心室形状,延缓或逆转心肌重构。

适应证:结构性心脏病,伴LVEF下降的无症状心力衰竭患者,无论有无心肌梗死均可应用,有助于预防心力衰竭。有症状或曾经有症状的NYHA分级II~III级、LVEF下降、病情稳定的慢性心力衰竭患者须终身应用,除非有禁忌证或不能耐受。

禁忌证: β 受体阻滞剂过敏;支气管哮喘;病态窦房结综合征;伴二度及以上房室传导阻滞。

(5) 醛固酮受体拮抗剂:醛固酮受体拮抗剂能够抑制醛固酮和Ang II对心肌重构,特别是对心肌细胞外基质促进纤维增生的不良影响,还可降低心力衰竭患者心源性猝死的发生率。

适应证:适用于LVEF $\leq 35\%$ 、NYHA分级II~IV级患者。所有已使用了ACEI(或ARB)和 β 受体阻滞剂治疗,仍持续有症状的心力衰竭患者,均可加用醛固酮受体拮抗剂(I,A)。急性心肌梗死后、LVEF $\leq 40\%$,有心力衰竭症状或既往有糖尿病病史者也推荐使用醛固酮受体拮抗剂(I,B)。

禁忌证:醛固酮受体拮抗剂过敏史;高钾血症。

(6) CCB:CCB对心力衰竭患者的心功能及临床转归无明显有益作用,然而,当使用利尿剂联合ACEI/ARB和 β 受体阻滞剂和(或)醛固酮受

体拮抗剂后,高血压合并心力衰竭患者的血压依然 $> 130/80$ mmHg,则可考虑加用长效二氢吡啶类CCB(氨氯地平或非洛地平)。持续且足量的降压药物治疗对射血分数保留的心力衰竭患者至关重要。

高血压合并心力衰竭药物治疗推荐见表34。

表34 高血压合并心力衰竭药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
高血压合并心力衰竭C~D期(射血分数降低的心力衰竭):			
血压降至 $< 130/80$ mmHg	I	C	
优先选用或联合使用:			
ACEI/ARB	I	A	101-103, 323, 329, 384-390
β 受体阻滞剂	I	A	136, 138, 305, 391, 392
醛固酮受体拮抗剂	I	A	393-395
利尿剂(必要时使用袢利尿剂)	I	C	
二氢吡啶类CCB(非洛地平,氨氯地平)	II b	B	396-398
非二氢吡啶类CCB(维拉帕米,地尔硫草)	III	C	
高血压合并心力衰竭C~D期(射血分数保留的心力衰竭):			
血压降至 $< 130/80$ mmHg	I	C	
优先选用或联合使用:			
ACEI/ARB	II a	A	327, 399
β 受体阻滞剂	II a	B	392
醛固酮受体拮抗剂	II b	A	400-402
CCB	II b	C	
利尿剂	II b	C	

注:ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素II受体拮抗剂;CCB:钙通道阻滞剂

5.7.3 药物使用注意事项

5.7.3.1 小剂量起始逐步递增:由于需要ACEI或ARB、 β 受体阻滞剂和(或)利尿剂联合使用,初始治疗时可能发生低血压或心力衰竭恶化。因而,必须由小剂量(ACEI或ARB由1/4常规剂量、 β 受体阻滞剂由1/8常规剂量)起始,每1~2周递增1次剂量。调整至合适剂量后,应坚持长期服用,避免突然停药。

5.7.3.2 β 受体阻滞剂的使用:需达到目标剂量或最大耐受剂量。起始剂量宜小,递增速度宜慢。静息心率是评估 β 受体有效阻滞的指标之一,通常将静息心率控制为55~60次/分的剂量作为目标剂量或最大耐受剂量。 β 受体阻滞剂使用的起始剂量过大和剂量递增过快常导致心力衰竭恶化。如服用 β 受体阻滞剂过程中出现心力衰竭恶化,可加大利尿剂用量以消除水钠潴留;亦可暂停递增剂量或延长递增剂量的时间间隔,或退回前一剂量。尽量不

停药,维持 β 受体阻滞剂治疗。如心率 < 55 次/分且伴有明显的眩晕乏力,或出现二度以上房室传导阻滞,则应减量或考虑停药。

5.7.3.3 RAAS抑制剂、 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂(黄金三角):ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂联合治疗能够进一步降低心力衰竭患者的死亡率和住院率,已成为射血分数降低的心力衰竭患者的基本治疗方案,但不可同时使用ACEI + ARB + 醛固酮受体拮抗剂。

5.7.3.4 避免肾功能恶化:尤其对于使用ACEI、ARB及利尿剂者,应监测血肌酐和血钾水平,观察血肌酐和血钾水平是否发生变化。不建议ACEI + ARB用于降压治疗。血肌酐水平 $> 221 \mu\text{mol/L}$ 或 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,不宜使用醛固酮受体拮抗剂。

5.7.3.5 监测血钾:应注意监测血钾水平变化。患者进食不佳以及使用大剂量袢利尿剂时,应注意避免发生低钾血症;联合使用RAAS抑制剂和醛固酮受体拮抗剂时,应注意防治高钾血症,尤其对肾功能受损患者。血钾水平 $> 5.5 \text{ mmol/L}$ 时,不宜使用醛固酮受体拮抗剂;使用醛固酮受体拮抗剂过程中,血钾水平 $> 5.5 \text{ mmol/L}$ 则停药。

5.8 高血压急症

5.8.1 概述 高血压急症是指原发性或继发性高血压患者,在某些诱因作用下,血压突然和明显升高(一般 $> 180/120 \text{ mmHg}$),伴有进行性心、脑、肾等重要靶器官功能不全表现。高血压急症包括高血压脑病、颅内出血(脑出血和蛛网膜下腔出血)、脑梗死、急性心力衰竭、ACS(不稳定型心绞痛、急性非ST段抬高型心肌梗死和ST段抬高型心肌梗死)、主动脉夹层、子痫、肾功能不全、嗜铬细胞瘤危象及围术期严重高血压等。此外,高血压急症还包括下列特殊情况:①收缩压 $> 220 \text{ mmHg}$ 和(或)舒张压 $> 140 \text{ mmHg}$;②妊娠期女性或急性肾小球肾炎,血压升高不明显,但危害大。少数患者病情急骤进展,舒张压持续 $\geq 130 \text{ mmHg}$,并伴头痛、视力模糊、眼底出血、渗出和视盘水肿,肾损害突出,持续蛋白尿、血尿与管型尿,称为恶性高血压。高血压亚急症是指血压明显升高但不伴严重临床症状及进行性靶器官损害。血压升高的程

度不是区别高血压急症与亚急症的标准,区别二者的唯一标准是有无新近发生的急性进行性靶器官损害。高血压亚急症通常不需要静脉降压药物治疗,而是应用口服药物降压。

5.8.2 降压药物选择^[403] 接诊患者后,应尽快明确是否为高血压急症。与此同时,需及时应用降压药物,不应因为对患者整体评估过程而延迟治疗。高血压急症是危及生命的重症,条件允许情况下应收治在监护病房,并严密监测心电、血压等重要指标。此类患者多伴焦虑情绪,而焦虑紧张会使血压进一步升高,故可酌情使用镇静药。对于多数高血压急症患者,通常需持续静脉使用降压药物,遵循个体化、小剂量开始、依据目标调整降压的原则,有计划、分步骤地快速平稳降低血压以保护靶器官。根据高血压急症不同类型选出疗效最佳、不良反应最小的降压药,将血压降至安全水平。高血压急症需立即进行降压治疗以阻止靶器官进一步损害。

由于高血压急症缺乏相关的循证医学证据,高血压急症的药物选择主要是基于药物的药理作用和医生的临床经验,高血压急症治疗中常用药物如下:

(1) 硝普钠:同时直接扩张静脉和动脉,降低前、后负荷。开始以 $10 \mu\text{g}/\text{min}$ 静脉滴注,逐渐增加剂量以达到降压作用,一般临床常用最大剂量为 $200 \mu\text{g}/\text{min}$ 。使用硝普钠必须密切监测血压,根据血压水平仔细调节滴注速度。停止滴注后,作用仅维持3~5分钟。可用于各种高血压急症。通常剂量下不良反应轻微,有恶心、呕吐、肌肉颤动的不良反应。硝普钠在体内红细胞中代谢产生氰化物,长期或大剂量使用应注意可能发生硫氰酸中毒,尤其肾功能损害者更易发生。肾功能不全患者应用本药超过48~72小时,须每日监测氰化物浓度,应 $< 3 \mu\text{mol}/\text{ml}$,建议肾功能不全患者应用硝普钠时间不超过72小时。另外,如果硝普钠使用不当会出现过度降压。因此,在没有动态血压监测的条件下,不建议选用硝普钠。

(2) 硝酸甘油:扩张静脉和选择性扩张冠状动脉与大动脉,降低动脉压作用不及硝普钠。开始时以 $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{min}$ 速度静脉滴注。降压起效迅速,停药后数分钟作用消失,可用至 $100 \sim 200 \mu\text{g}/\text{min}$ 。

主要用于治疗合并急性肺水肿及ACS的高血压急症,并不常规用于其他高血压急症。有颅内高压、青光眼、肥厚型梗阻性心肌病、脑出血或头颅外伤等患者禁用。不良反应主要包括心动过速、面部潮红、头痛、呕吐等。

(3) 尼卡地平:属二氢吡啶类CCB,作用迅速,持续时间较短,降压同时改善脑血流量。开始时以0.5 μg/(kg·min)静脉滴注,可逐步增加剂量至10 μg/(kg·min)。主要用于治疗高血压急症合并急性脑血管病或其他高血压急症。不良反应包括心动过速、面部潮红等。

(4) 拉贝洛尔:属 α - β 受体阻滞剂,起效较迅速(5~10分钟),持续时间较长(3~6小时)。开始时缓慢静脉注射20~100 mg,以0.5~2 mg/min速率静脉滴注,总剂量不超过300 mg。拉贝洛尔主要用于高血压急症合并妊娠或肾功能不全患者。不良反应包括头晕、直立性低血压、心脏传导阻滞等。

(5) 地尔硫草:为非二氢吡啶类CCB,能舒张血管平滑肌,降低周围血管阻力从而使血压下降,同时具有改善冠状动脉血流,降低窦房结、房室结自律性及传导性,控制快速性室上性心律失常作用。地尔硫草起效迅速,先给予10 mg静脉注射,通常5分钟起效,然后5~15 g/(kg·min)静脉泵入。不良反应为低血压和心动过缓。

(6) 乌拉地尔:乌拉地尔有阻滞外周 α 受体作用和调节血压中枢双重作用,通过阻断突触后 α_1 受体,扩张血管;同时还激活中枢5-羟色胺受体,抑制反射性心动过速;降压平稳而迅速,有减轻心脏负荷、降低心肌氧耗量、增加心脏搏出量、降低肺动脉高压及增加肾血流量等特点,且不升高颅内压。多数高血压急症发作时均存在不同程度的交感神经亢进,因此适用于大多数高血压急症患者,对嗜铬细胞瘤引起的高血压危象有特效。可12.5 mg稀释后静脉注射,通常5分钟内起效,10~15分钟后效果不明显可重复应用,必要时还可加大剂量至25 mg静脉注射,也可静脉泵连续输注,乌拉地尔100 mg稀释至50 ml(静脉滴注最大药物浓度为4 mg/ml),推荐初始速度为2 mg/min,依据降压需要调整速度。乌拉地尔不良反应较少,静脉滴注过

快可出现头晕、恶心、心悸等症状。禁忌证为主动脉峡部狭窄或动静脉分流(血流动力学无效的透析分流除外)。

(7) 酚妥拉明:为 α 肾上腺素受体阻滞剂,其对 α_1 受体的阻滞作用为 α_2 受体的3~5倍,通过降低外周阻力降低心脏后负荷及肺动脉压,增加心排血量。适用于嗜铬细胞瘤引起的高血压危象及高血压合并心力衰竭。通常从小剂量开始,5~10 mg/次静脉注射,20~30分钟后可按需要重复给药,或予0.5~1 mg/min静脉滴注。由于对抗儿茶酚胺而致周围血管扩张,个别患者可出现头痛、心动过速、面部潮红,甚至严重的体位性低血压。严重动脉粥样硬化、肝肾功能不全、胃十二指肠溃疡及ACS患者禁用。

(8) 艾司洛尔:艾司洛尔为极短效的选择性 β_1 受体阻滞剂,其能阻断 β_1 受体降低心输出量,抑制肾素释放,并阻断中枢 β 受体,降低外周交感神经活性,从而发挥降压作用;静脉注射后即刻产生 β 受体阻滞作用,5分钟后达最大效应,单次注射持续时间为10~30分钟。适用于除合并心力衰竭肺水肿以外的大多数临床类型的高血压急症,尤其是围术期包括手术麻醉过程中的血压控制。本药即刻控制量为1 mg/kg,在30秒内静脉注射,继之以0.15 mg/(kg·min)静脉滴注,最大维持量为0.3 mg/(kg·min)。支气管哮喘、严重慢性阻塞性肺疾病、窦性心动过缓、二至三度房室传导阻滞、心源性休克及对艾司洛尔过敏者禁用。

5.8.3 各种高血压急症的降压要求和降压目标(表35)

5.8.4 药物使用注意事项 早期对患者进行评估和危险分层,针对患者的具体情况制订个体化的血压控制目标和用药方案,迅速恰当地将患者血压控制在目标范围内,以防止或减轻心、脑、肾等重要脏器的损害。既要迅速降低血压,又要控制降压的速度,避免快速降压导致的重要器官的血流灌注明显减少。

(1) 降压治疗的速度和目标管理^[403]:①降压治疗第一目标:在30~60分钟内将血压降至安全水平。由于患者基础血压水平各异、合并的靶器官损害不一,这一安全水平必须根据患者的具体情况决定。除特殊情况外(缺血性卒中、主动脉夹层),

表 35 各种高血压急症的降压要求和降压目标

临床情况	降压药物选择	降压要求	降压目标	推荐等级	证据质量	参考文献
高血压脑病	乌拉地尔或尼卡地平	不宜过快, 给药开始 1 小时内将舒张压降低 25%, 不超过 50%	血压 160 ~ 180/100 ~ 110 mmHg	I	C	75, 403-405
蛛网膜下腔出血	尼卡地平、拉贝洛尔、艾司洛尔	防止出血加剧及血压过度下降, 引起短暂性神经功能缺陷, 造成迟发弥漫性脑血管致死性痉挛	收缩压 < 150 ~ 160 mmHg	I	C	403, 406, 407
颅内出血	拉贝洛尔、尼卡地平、乌拉地尔、利尿剂等	当急性脑出血患者收缩压 > 220 mmHg, 积极静脉降压; 收缩压 > 180 mmHg, 静脉降压并根据临床表现调整降压速度	血压 < 160/90 mmHg	I	B	75, 403, 408-411
急性脑梗死	尼卡地平、拉贝洛尔、艾司洛尔、乌拉地尔等	一般不积极降压, 稍高的血压有利于缺血区灌注, 除非血压 > 220/120 mmHg。如考虑紧急溶栓治疗, 为防止高血压致脑出血, 血压 > 185/110 mmHg 就应降压治疗	24 小时降压应不超过 25%	I	B	412-414
主动脉夹层	首选静脉途径的 β 受体阻滞剂, 必要时可联合使用乌拉地尔、硝普钠、尼卡地平	将收缩压降至 120 mmHg 以下	血压 90 ~ 110/60 ~ 70 mmHg, 心率 60 ~ 75 次/分	I	C	415
急性心力衰竭	硝普钠、硝酸甘油、乌拉地尔、利尿剂等	立即降压 (1 小时内), 减轻心脏前、后负荷	血压 < 140/90 mmHg, 收缩压应保持 \geq 90 mmHg	I	C	75, 403, 416-418
急性冠状动脉综合征	硝酸甘油、艾司洛尔、地尔硫革、尼卡地平	降低血压、减少心肌氧耗, 但不影响冠状动脉灌注压及冠状动脉血流	降压的目标值为 < 130/80 mmHg, 舒张压不宜 < 70 mmHg, 尤其不应 < 60 mmHg	I	C	75, 314, 315, 403
肾衰竭	祥利尿剂、乌拉地尔、硝酸酯类、尼卡地平、拉贝洛尔	避免血压剧烈波动, 平稳降压, 保证肾灌注	血压目标值为 140/90 mmHg	I	C	403, 419
围术期高血压	艾司洛尔、拉贝洛尔、乌拉地尔、尼卡地平	血压波动明显, 应使用作用快的降压药物	将血压降至高于基线血压 10% 左右	I	C	75, 403
子痫/先兆子痫	拉贝洛尔或尼卡地平, 硝苯地平	止痉、降压, 必要时可终止妊娠	目前无一致意见。一般认为应降至 130 ~ 150/80 ~ 100 mmHg	I	C	75, 403
嗜铬细胞瘤危象	酚妥拉明、拉贝洛尔	一般情况下, 先使用 α 受体阻滞剂, 再使用 β 受体阻滞剂; 若出现室性心律失常, α 受体阻滞剂和 β 受体阻滞剂需同时使用	目前无一致意见。建议遵循高血压急症总体降压原则。警惕血压过度下降, 注意补充血容量	I	C	403, 420

建议第 1 ~ 2 小时内使平均动脉压迅速下降但不超过 25%。一般掌握在近期血压升高值的 2/3 左右。②降压治疗第二目标: 在达到第一目标后, 应放慢降压速度, 加用口服降压药, 逐步减慢静脉给药速度, 逐渐将血压降至第二目标。建议在后续的 2 ~ 6 小时内将血压降至 160/100 ~ 110 mmHg, 根据患者的具体病情适当调整。③降压治疗第三目标: 若第二目标的血压水平可耐受且临床情况稳定, 在后续的 24 ~ 48 小时逐步使血压降至正常水平。

(2) 高血压急症治疗中避免使用的药物: 利血平肌内注射的作用起效较慢, 如短时间内反复注射可导致难以预测的蓄积效应, 发生严重低血压, 引起明显嗜睡反应, 干扰医生对患者神志的判断。治疗初始也不宜使用强利尿剂, 除非有心力衰竭或液体容量负荷。因为, 多数患者发生高血压急症时交

感神经系统和 RAAS 过度激活, 外周血管阻力明显升高, 体内循环血容量减少, 应用高强度利尿存在风险。

6 常见特殊类型高血压的治疗原则和药物选择

6.1 代谢相关性高血压

6.1.1 概述 在高血压危险因素中, 超过 60% 与代谢异常有关, 高血压患者合并各种形式的代谢异常已超过 80%, 极大地增加了血压控制难度和心血管病风险。如肥胖和糖脂代谢紊乱等代谢危险因素与高血压有明确的因果关系, 又排除了内分泌疾病、妊娠、肾脏病、大动脉炎等继发因素, 且通过控制代谢异常有助于防控高血压, 此类高血压可称为“代谢相关性高血压”, 属继发性高血压范畴^[42]。临床常见的代谢相关性高血压类型包括肥胖相关性高血压、高血压合并糖尿病、家族性血脂异常高血

压综合征、高血压合并高尿酸血症、高血压合并高同型半胱氨酸血症、高血压合并代谢综合征、盐敏感性高血压等。

6.1.2 降压药物选择

6.1.2.1 药物选择原则：代谢相关性高血压的干预策略应兼顾血压控制和改善代谢紊乱两方面，在生活方式干预基础上，贯彻综合干预和个体化治疗原则，全面降低心血管病总危险性。

6.1.2.2 指南推荐：目前尚无专门针对代谢相关性高血压的诊疗指南，国内外指南中关于高血压合并糖尿病、高血压合并肥胖、高血压合并高尿酸血症、高血压合并代谢综合征等的治疗建议可供参考。

(1)《中国高血压防治指南 2010》对于高血压合并代谢综合征的降压药物主要推荐 ACEI 或 ARB，也可应用二氢吡啶类 CCB 和保钾利尿剂，慎用 β 受体阻滞剂和噻嗪类利尿剂。2013 ESH/ESC 高血压治疗指南则建议首选 ACEI、ARB 或 CCB； β 受体阻滞剂（除具有血管舒张作用者）和利尿剂（主要是保钾利尿剂）仅作为辅助药物使用。JNC 8 未就高血压合并肥胖或高血压合并代谢综合征患者提出专门的推荐意见，而建议对非黑人患者，包括糖尿病患者，初始降压治疗均可选择噻嗪类利尿剂、CCB、ACEI 或 ARB。

(2) 2012 年 ESH 与欧洲肥胖研究学会 (European Association for the Study of Obesity, EASO) 发布了肥胖和难治性高血压声明，建议 RAAS 抑制剂可作为肥胖相关性高血压或肥胖合并难治性高血压的一线药物选择^[422]。2013 年 ASH 与美国肥胖协会联合发布了关于肥胖性高血压病理生理机制、心血管病风险及治疗的立场声明，明确提出 ACEI 和 ARB 可作为肥胖相关性高血压的一线用药^[423]。中华医学会心血管病学分会高血压学组 2016 年制定的《肥胖相关性高血压管理的中国专家共识》也推荐 RAAS 抑制剂作为肥胖或糖尿病相关性高血压的一线用药^[424]。

6.1.2.3 降压药物选择流程：对于代谢相关性高血压患者，降压时通常优先选择 ACEI 或 ARB；新近发布的 ADA 糖尿病指南则进一步建议：合并微量白蛋白尿的糖尿病患者，推荐将最大耐受剂量的

ACEI 或 ARB 作为一线降压药物^[425]。如 ACEI 和 ARB 均不能耐受，可考虑使用二氢吡啶类 CCB。

代谢相关性高血压一般合并多重代谢紊乱，单药治疗往往血压难以达标，需联合降压治疗。如 ACEI 或 ARB 单药降压不能达标，可联合使用 CCB 或其他降压药物。小剂量噻嗪类利尿剂与 RAAS 抑制剂联合可增加降压效果，醛固酮受体拮抗剂则可用于难治性高血压的联合治疗^[426]。对心率加快或合并冠心病及心功能不全的患者，可联合使用 β 受体阻滞剂。 α 受体阻滞剂和中枢性降压药也可作为联合用药，但一般不作为首选。

代谢相关性高血压药物治疗推荐见表 36。

表 36 代谢相关性高血压药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
首选 ACEI 或 ARB 单药应用	I	B	427, 428
长效二氢吡啶类 CCB 作为二线药物联合使用	I	B	429, 430
小剂量噻嗪类利尿剂或醛固酮受体拮抗剂用于难治性高血压	II a	B	63, 431-433
高选择性 β 受体阻滞剂或 α - β 受体阻滞剂	II b	B	434, 435
α 受体阻滞剂	II a	B	433, 436

注：ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素 II 受体拮抗剂；CCB：钙通道阻滞剂

6.1.3 药物使用注意事项

6.1.3.1 降压目标：目前认为，降压治疗的获益主要与血压控制本身有关。不同指南推荐的高血压合并肥胖/糖代谢紊乱降压目标值略有差异。《中国高血压防治指南 2010》建议高血压合并代谢综合征患者降压目标可考虑 $< 130/80$ mmHg，如合并肾损害，血压控制要求更严格。但近年来国内外指南对高血压控制目标有逐渐放松的趋势：2013 年 ESH/ESC 高血压治疗指南推荐高血压合并代谢综合征患者降压目标为 $< 140/90$ mmHg，对高血压合并糖尿病患者降压目标可降至 $< 140/85$ mmHg；2013 年 ASH 与美国肥胖协会声明要求降压目标为 $< 140/90$ mmHg^[423]；2017 年 ADA 指南则继续将多数高血压合并糖尿病患者的降压目标设定为 $< 140/90$ mmHg^[425]。近年来，SPRINT^[437]、ACCORDION^[438]、CSPPT 事后分析^[439] 等研究观察在部分人群中更低的收缩压目标值 (< 130 mmHg 或更低) 也可能获益，但有待更多的前瞻性随机对照研究进一步验证。鉴于代谢相关性高血压多合并多重代谢紊乱，有较

高的心血管风险, 血压达标十分重要, 可将降压目标首先确定为 $< 140/90$ mmHg, 如患者年轻或能耐受, 可进一步降低; 但 > 65 岁老年患者的降压目标可适当放宽, 可 $< 150/90$ mmHg^[440]。

6.1.3.2 其他注意事项

(1) RAAS 抑制剂: ACEI/ARB 是代谢相关性高血压的首选用药, 肾素抑制剂(阿利吉仑)和血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(LCZ696)^[441]也因其改善代谢作用有望成为代谢相关性高血压的治疗选择。但应避免两种 RAAS 抑制剂(包括肾素抑制剂)联合应用。

(2) β 受体阻滞剂: 尽管 β 受体阻滞剂可能会降低胰岛素敏感性, 对于高血压合并糖尿病患者可能掩盖其低血糖症状, 一般不作为一线用药, 但联合用药控制血压很有效, 特别是在同时合并冠心病和心功能不全患者的治疗中仍建议使用。高选择性 β 受体阻滞剂(美托洛尔、阿替洛尔、比索洛尔等)及兼具 α 、 β 受体双重阻断作用(对糖脂代谢影响较小)的阿罗洛尔、卡维地洛, 可考虑优先使用。

(3) 利尿剂: 噻嗪类利尿剂是降压治疗的基础, 可显著增加降压疗效, 但噻嗪类利尿剂可能影响电解质代谢、糖代谢及嘌呤代谢, 因此应注意避免长期、大量使用该类药物。氢氯噻嗪的使用剂量不超过 25 mg/d。噻嗪类利尿剂联合 ACEI/ARB 可降低其导致的低钾血症及影响糖代谢的不良作用。醛固酮受体拮抗剂与 ACEI/ARB 联用可导致高钾血症, 应慎用。非选择性醛固酮受体拮抗剂(螺内酯)长期使用可能导致男性乳腺增生等与性激素相关的不良反应, 而选择性醛固酮受体拮抗剂(依普利酮)与性激素相关的不良反应则相对较少, 但相应的降压作用也是减弱的。

(4) 老年患者: 对老年高血压患者应注意缓慢降压, 避免过度降压造成意外, 一般选用长效或缓释剂型降压药物, 服用方便, 依从性好, 而且降压作用温和, 血压波动小, 有利于减少心血管不良事件。 α 受体阻滞剂对血脂紊乱、糖代谢、胰岛素抵抗均具有改善作用, 但老年患者更易出现体位性低血压, 应特别注意。

(5) 相关代谢紊乱的处理: 所有代谢相关性高

血压患者均应进行积极、持续的生活方式干预。多食果蔬、低盐摄入、低升糖指数饮食、低嘌呤饮食、增加体力活动、限制酒精摄入, 有助于降低体重、改善伴随的代谢紊乱。对肥胖性高血压患者, 生活方式干预不能减重 3% 以上者, 可考虑使用减肥药物; 但目前使用的减肥药物可能存在心血管病风险及其他不良反应, 不宜作为常规使用。其他一些具有减轻体重的降糖药物, 如二甲双胍、肠促胰岛素类药物(胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、二肽基肽酶-4 抑制剂)、肾脏钠-糖转运子抑制剂(SGLT2 抑制剂)等显示出一定的减肥、改善糖脂代谢及协同降压作用, 可以在合并糖尿病、肥胖的代谢相关性高血压治疗中选择使用。对于合并血脂紊乱的代谢相关性高血压患者, 目前国内外指南趋向于应用他汀类药物持续控制胆固醇水平。对于合并痛风和虽无痛风、但尿酸水平 > 9 mg/dl 的代谢相关性高血压患者, 应给予降尿酸药物治疗^[442], 别嘌醇和非布索坦具有一定协同降压作用, 可作为优先选择。高血压合并高同型半胱氨酸血症者, 可补充叶酸, 有助于降低 Hcy 水平及具有一定的降低卒中风险作用^[184]。对难治性代谢相关性高血压, 在药物干预的基础上, 可采用腹腔镜胃旁路转流术、腹腔镜袖状胃切除术等代谢手术治疗^[443]。代谢手术具有明确的减肥、改善糖脂代谢紊乱、降低血压及改善远期心血管病风险作用。

6.2 儿童青少年高血压

6.2.1 流行现状和影响因素 据中国健康和营养调查(China Health and Nutrition Survey, CHNS)结果显示, 6~17岁人群高血压患病率由1991年的7.1%上升至2009年的13.8%。大多数儿童高血压以继发性为主, 其中肾性高血压是首位病因, 随着年龄增长, 原发性高血压所占比例逐渐升高, 并呈现典型的“高血压轨迹现象”^[75]。原发性高血压患儿血压升高主要与遗传、胎儿生长发育、母亲妊娠期高血压、肥胖、摄盐过多有关, 继发性高血压病因主要包括单基因遗传病、先天性血管和肾脏发育异常、肾性、血管性、肾上腺性及中枢神经系统疾病等。

6.2.2 诊断和评估

6.2.2.1 血压测量方法: 取坐位右上臂肱动脉测量

血压。选择合适袖带对于儿童血压的准确测量非常重要,理想袖带的气囊宽度应至少等于右上臂围的40%,气囊长度至少包绕上臂围的80%,气囊宽度与长度的比值至少为1:2。袖带过宽,测得血压值偏低,造成漏诊;袖带过窄,测得血压值偏高,造成误诊。儿童舒张压读数取柯氏音第IV时相(K4)还是第V时相(K5),国内外尚不统一。成人取K5为舒张压,考虑我国儿科教学和临床一直采用K4为舒张压,以及相当比例的儿童柯氏音不消失的现实状况,建议实际测量中同时记录K4和K5^[75]。

6.2.2.2 诊断和评估:目前国际上多采用2004年美国国家高血压教育项目(National High blood Pressure Education Program, NHBPEP)儿童青少年工作组对儿童高血压的定义:3次或3次以上不同时刻平均收缩压和(或)舒张压 \geq 同性别、年龄及身高的儿童青少年血压的第95百分位数(P95),随后需进行高血压程度分级,统一采用P90、P95、P99作为儿童青少年血压水平分类和定义的标准(表37)^[444]。2016年ESH儿童和青少年高血压指南提出,0~15岁儿童和青少年沿用上述诊断标准, ≥ 16 岁青少年高血压诊断标准同成人标准。同时,2016年欧洲指南提出“儿童和青少年单纯收缩期高血压”的概念,即0~15岁儿童和青少年收缩压 $\geq P95$ 且舒张压 $< P90$, ≥ 16 岁青少年单纯收缩期高血压同成人标准^[445]。儿童中“白大衣高血压”现象较为常见,可通过动态血压监测予以鉴别。对儿童高血压的评估包括下述四方面:高血压病因,血压水平的真实性,靶器官损害及程度,其他心血管病及并发症。在评估基础上制订合理的治疗计划。

6.2.3 综合干预

6.2.3.1 非药物治疗:绝大多数高血压患儿通过非

表37 儿童青少年血压水平分类和定义

分类	定义
正常血压	SBP和(或)DBP $< P90$
高血压前期	SBP和(或)DBP $\geq P90$ 但 $< P95$;或血压 $> 120/80$ mmHg
高血压1级	SBP和(或)DBP $P95 \sim P99 + 5$ mmHg
高血压2级	SBP和(或)DBP $\geq P99 + 5$ mmHg
白大衣高血压	在诊室测量SBP和(或)DBP $\geq P95$,但在临床环境外血压正常
急性高血压和 高血压危象	急性血压升高超过同龄儿童血压的P99,若同时伴有心、脑、肾、眼底等靶器官损害称为高血压危象

注:SBP:收缩压;DBP:舒张压

药物治疗即可达到血压控制目标,非药物治疗还可减少高血压前期、1级高血压及可控制的2级高血压(不伴临床症状及靶器官损害)临床症状的发生及靶器官损害。非药物治疗总体来说即改变生活方式,包括:①坚持长期适量适度有氧运动,避免剧烈运动,控制体重,避免肥胖及超重;②调整饮食结构,低脂限盐饮食,多食富含钾、钙、镁及锌的食物,增加新鲜水果、蔬菜、纤维素及非饱和脂肪酸的摄入;③改善生活习惯,作息规律,改善睡眠质量;④进行高血压相关科学知识的宣传教育,引导儿童保持积极、乐观向上的生活态度,避免精神紧张和不良情绪的刺激。

6.2.3.2 药物治疗

(1)治疗时机:对于高血压前期患儿,注重生活方式调整,合并糖尿病或靶器官损害者行药物治疗;儿童青少年高血压如合并下述一种及以上情况,则需开始药物治疗:出现高血压临床症状,出现高血压靶器官损害,糖尿病,继发性高血压,非药物治疗6个月后无效^[446]。

(2)治疗目标:无论是原发性还是继发性高血压,降压药物治疗的目标是将血压控制在P95以下,对合并肾脏病、糖尿病或出现高血压靶器官损害时,应将血压降至P90以下,以减少对靶器官的损害,降低远期心血管病发病率^[447,448]。

(3)治疗原则和方法:儿童高血压药物治疗原则一般采用阶梯疗法,由单药最小剂量开始,逐渐增大剂量直至达到满意的血压控制水平,如已达到最大剂量,但疗效仍不满意或出现不能耐受的不良反应,则应考虑联合用药或换用另一类药物。ACEI/ARB和CCB在标准剂量下较少发生不良反应,通常作为首选的儿童抗高血压药物;利尿剂通常作为二线抗高血压药物或与其他类型药物联合使用,解决水钠潴留及用于肾脏病引起的继发性高血压;其他种类药物,如 α 受体阻滞剂和 β 受体阻滞剂,由于不良反应的限制多用于严重高血压和联合用药。儿童和青少年常用降压药物推荐剂量及用法见表38^[445]。

(4)循证医学证据:针对成人的大量随机临床研究提供了抗高血压治疗降低死亡风险和主要心血

表 38 儿童和青少年常用降压药物名称、剂量及用法

药物分类	中文通用药名	英文药名	推荐每日起始剂量	每日最大剂量	用法
CCB	氨氯地平	Amlodipine	0.06 ~ 0.3 mg/kg	5 ~ 10 mg	qd
	非洛地平	Felodipine	2.5 mg	10 mg	qd
	硝苯地平	Nifedipine	0.25 ~ 0.5 mg/kg	3 mg/kg ~ 120 mg	qd ~ bid
ACEI	卡托普利	Captopril	0.3 ~ 0.5 mg/(kg·次)	6 mg/kg	bid ~ tid
	依那普利	Enalapril	0.08 ~ 0.6 mg/kg		qd
	福辛普利	Fosinopril	0.1 ~ 0.6 mg/kg	40 mg	qd
	赖诺普利	Lisinopril	0.08 ~ 0.6 mg/kg	0.6 mg/kg ~ 40 mg	qd
	雷米普利	Ramipril	1.5 ~ 6 mg		qd
ARB	坎地沙坦	Candesartan	0.16 ~ 0.5 mg/kg		qd
	厄贝沙坦	Irbesartan	75 ~ 150 mg	300 mg	qd
	氯沙坦	Losartan	0.7 mg/kg ~ 50 mg	1.4 mg/kg ~ 100 mg	qd ~ bid
	缬沙坦	Valsartan	0.4 mg/kg	40 ~ 80 mg	qd
利尿剂	阿米洛利	Amiloride	0.4 ~ 0.6 mg/kg	20 mg	qd
	呋塞米	Furosemide	0.5 ~ 2.0 mg/kg	6 mg/kg	qd ~ bid
	氢氯噻嗪	Hydrochlorothiazide	0.5 ~ 1 mg/kg	3 mg/kg	qd
	螺内酯	Spiroloctone	1 mg/kg	3.3 mg/kg ~ 100 mg	qd ~ bid
β受体阻滞剂	阿替洛尔	Atenolol	0.5 ~ 1 mg/kg	2 mg/kg ~ 100 mg	qd ~ bid
	美托洛尔	Metoprolol	0.5 ~ 1 mg/kg	2 mg/kg	qd ~ bid

注: ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂; CCB: 钙通道阻滞剂

管事件的证据。但由于儿童的主要心血管事件极其罕见, 所以缺少基于事件的随机对照治疗研究, 有限的证据是基于靶器官损害情况(左室肥厚、微量白蛋白排泄率、CKD 进展、IMT 增加)作为研究终点。研究证实针对儿童的降压治疗可以逆转左室肥厚、改善心脏结构和功能^[449,450]; ESCAPE 研究证实严格的血压控制可使慢性肾功能不全患儿获得长期的肾脏保护^[451]; ACEI 治疗可以改善 CKD 患儿的血压控制、心脏结构及收缩功能^[452]。

(5) 治疗注意事项: 儿童高血压治疗特别强调个体化, 在选择降压药物时需结合患儿的病情、病理生理改变、有无并发症、降压药物药理作用、冠心病危险因素、费用等综合考虑。为既能达到疗效又尽量减少药物不良反应, 最好使用药效持续时间长(可持续 24 小时作用)的药物。经治疗血压控制满意后可逐步减少降压药物剂量直至停药, 不可骤停, 并注意治疗过程中定期监测血压及评价治疗效果。

6.2.3.3 其他治疗: 对于肾动脉狭窄、主动脉缩窄等原因引起的高血压, 经皮球囊导管扩张术和(或)血管内支架置入术治疗可取得良好疗效; 对于肾胚胎瘤、肾上腺肿瘤、嗜铬细胞瘤、颅内肿瘤、神经母细胞瘤等原因引起的高血压, 可行手术治疗。

6.3 妊娠相关性高血压

6.3.1 概述 妊娠合并高血压可增加胎儿生长受限、胎盘早剥、产妇弥散性血管内凝血、急性心力

衰竭等并发症, 适当控制血压可降低母婴死亡率。

6.3.2 降压药物选择

6.3.2.1 启动药物治疗和目标血压: 轻度高血压(血压 < 150/100 mmHg)可以仅进行生活方式干预。指南推荐, 当血压 ≥ 150/100 mmHg, 特别是合并蛋白尿时, 应考虑启动药物治疗; 也有专家共识指出, 若无蛋白尿及其他靶器官损害等危险因素, 血压 ≥ 160/110 mmHg 可启动药物治疗。血压控制目标值 < 150/100 mmHg^[453-456]。

6.3.2.2 药物选择原则: 在有效控制血压的同时应充分考虑药物对母婴的安全性。ACEI、ARB、肾素抑制剂有致畸等不良反应, 禁用于妊娠高血压患者^[457]。

6.3.2.3 妊娠不同时期降压药物的选择和评估: 对有妊娠计划的慢性高血压患者, 如患者血压 ≥ 150/100 mmHg, 或合并靶器官损害, 建议尽早在高血压专科进行血压水平、靶器官损害状况以及高血压的病因评估, 并需进行降压药物治疗, 一般在妊娠计划 6 个月前停用 ACEI 或 ARB 类药物, 换用拉贝洛尔和硝苯地平。妊娠早期原则上采用尽可能少的药物种类和剂量, 同时应充分告知患者, 妊娠早期用药对胎儿重要脏器发育影响的不确定性。妊娠 20 周后, 胎儿器官已形成, 降压药物对胎儿的影响可能减弱; 同时注意在妊娠不同时期及时更换和调整降压药物的种类。《中国高血压防治指南 2010》推荐可选药物: ①甲基多巴: 0.5 ~ 3 g/d, 2 ~ 4

次/天;②拉贝洛尔:50~100 mg,3次/天,最大剂量为2400 mg;③美托洛尔:25~100 mg,每12小时1次;④氢氯噻嗪:6.25~25 mg/d;⑤硝苯地平:5~20 mg,每8小时1次;或缓释制剂,10~20 mg,每12小时1次;控释片30~60 mg,1次/天;⑥肼屈嗪:10 mg/次,3~4次/天,最大剂量为300 mg/d^[458-461]。

6.3.2.4 重度妊娠合并高血压:可选择静脉用药或肌肉注射药物:①拉贝洛尔:20 mg,静脉注射;1~2 mg/min 静脉滴注。②乌拉地尔:10~15 mg,缓慢静脉注射;静脉滴注最大药物浓度为4 mg/ml,推荐初始速度为2 mg/min,并根据血压情况调整。③尼卡地平0.5~1.0 μg/(kg•min),5~10分钟起效^[460]。因硝普钠可增加胎儿氰化物中毒风险,因此不建议使用,除非其他药物疗效不佳时可以考虑使用,即使必须应用,也不应超过3天。对重度先兆子痫,建议硫酸镁5 g 稀释至20 ml,缓慢静脉注射(5分钟),维持量为1~2 g/h;或5 g 稀释至20 ml,深部肌肉注射,每4小时1次,总量为25~30 g/d。注意中毒反应。密切观察患者血压、腱反射及不良反应,并确定终止妊娠的时机。

6.3.2.5 联合用药:若效果不理想,可联合应用甲基多巴与肼屈嗪、拉贝洛尔与肼屈嗪,或拉贝洛尔与硝苯地平^[120]。

6.3.3 注意事项

(1) 妊娠合并轻度高血压患者,尚无证据表明药物治疗可以给胎儿带来益处或预防先兆子痫。此类患者可进行非药物治疗,并积极监测血压,定期复查尿常规等相关检查。

(2) 目前没有任何一种降压药物对妊娠高血压患者是绝对安全的。除甲基多巴和氢氯噻嗪在美国FDA的安全性评价中属于B类证据外,多数降压药物均属于C类证据,而氢氯噻嗪也有降低胎盘血流量的不良反应。因此,为妊娠高血压患者选择药物应权衡利弊,并在给药前对患者进行充分说明。

妊娠合并高血压患者可应用的口服降压药物见表39。

6.3.4 哺乳期降压药物的推荐 一直以来都认为降压药物在乳汁中会有一些的分泌,因此,哺乳期母

表39 妊娠合并高血压患者可应用的口服降压药物

药物	安全性 分级	剂量	对孕妇的不良影响
甲基多巴	B	500 mg ~ 3 g/d, bid	外周水肿、焦虑、噩梦、嗜睡、 口干、低血压、孕妇肝损害、 对胎儿无严重不良影响
拉贝洛尔	C	200 ~ 1200 mg/d, bid ~ tid	持续的胎儿心动过缓,低血 压,新生儿低血糖
氢氯噻嗪	B	12.5 ~ 25 mg/d, qd	胎儿畸形、电解质紊乱、血 容量不足
硝苯地平	C	30 ~ 120 mg/d, qd	低血压,抑制分娩(尤其与 硫酸镁联用时)
肼屈嗪		50 ~ 300 mg/d, bid ~ qid	低血压、新生儿血小板减少

亲如舒张压<100 mmHg,可不服用降压药物,如血压明显升高需服用降压药物时应停止哺乳。近年来有关乳汁中药物分泌的研究数据不断增多,认为有些降压药物在乳汁中分泌少(<10%),可以在哺乳期用药。通常认为ACEI在乳汁中分泌较少,可以用于哺乳期高血压女性。根据2014日本高血压指南和美国国立卫生研究院的数据报告,可以用于哺乳期的降压药物见表40^[462]。乳汁中药物浓度可于Human Lactation Center (University of Rochester Medical Center): <http://www.urmc.rochester.edu/childrens-hospital/neonatology/lactation.aspx> 网站查询。

妊娠高血压药物治疗推荐见表41。

6.4 拟育夫妇中男性高血压患者的药物治疗

6.4.1 概述 随着人们生活水平的提高和生活节奏的加快,高血压有年轻化的趋势,越来越多的育龄人群罹患高血压。近年生育政策的调整,又使我国越来越多的高龄人群加入生育二胎的行列。男性高血压患者在拟生育这一特殊时期,如何评估和管理血压,是需要深入探讨的问题。在选择降压药物时,

表40 哺乳期高血压患者可应用的降压药物

药物种类	药物 通用名	妊娠药 物情报	LactMed (美国国 立卫生研究院)	RID (%) [*]
CCB	硝苯地平	可以	可以	1.9
	尼卡地平	可以	可以	0.07
	氯氯地平	可以	因为缺乏数据,建 议用其他药物	1.4
α-β受体阻滞剂	地尔硫革	可以	可以	0.87
	拉贝洛尔	可以	可以	
β受体阻滞剂	普萘洛尔		可以	0.28
中枢性降压药	甲基多巴	可以	可以	0.11
血管扩张剂	肼屈嗪	可以	可以	
ACEI	卡托普利	可以	可以	0.02
	依那普利			0.17

注:RID:乳汁中分泌比;CCB:钙通道阻滞剂;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;RID<10%哺乳期可以应用;RID<1%哺乳期应用安全

表 41 妊娠高血压药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
推荐妊娠合并严重高血压, 收缩压 > 160/110 mmHg 时开始药物治疗	I	C	74, 463
推荐血压 > 150/100 mmHg, 特别是合并蛋白尿时, 应考虑启动药物治疗	II b	C	74, 463
推荐甲基多巴、拉贝洛尔、硝苯地平用于妊娠合并高血压患者, 高血压急症时可静脉应用拉贝洛尔	II a	B	458-460
妊娠和计划妊娠女性应避免使用 RAAS 抑制剂, 包括 ACEI、ARB 及直接肾素抑制剂	III	C	74, 463

注: RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂

既要考虑降压本身, 也要兼顾其对男性生殖能力和精子质量的影响^[464]。

男性性功能与神经、血管、激素及心理因素等多种因素有关。机体氧化应激水平升高, 可导致内皮功能不良和一氧化氮生物利用度下降, 这是形成勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 的关键环节。高血压患者是 ED 的易患人群, 长期高血压会导致内皮细胞损伤及动脉、小动脉功能减弱, 阴茎海绵体的血窦不能正常扩张^[465]。

6.4.2 降压药物选择

(1) 醛固酮受体拮抗剂: 醛固酮受体拮抗剂可导致严重的器官不良反应, 可引起男性患者 ED、乳房发育及乳腺痛^[466]。服用依普利酮患者 ED 的发生率为 3%^[467]。螺内酯可通过抑制 C17 羟基化、减少睾酮生成, 发挥抗雄激素活性的作用, 该药还可增加睾酮转换为雌激素, 减少二氢睾酮与雄激素结合, 引起性欲和勃起功能降低。螺内酯会引起精子活动度和浓度下降, 具体机制目前尚不明确。

(2) 噻嗪类利尿剂: ED 是高血压患者服用噻嗪类利尿剂的一种公认的不良反应^[468]。对于中度高血压患者, 服用低剂量氯噻嗪即可引起男性患者性功能障碍发生率增加, 而醋丁洛尔 (Acebutolol)、氨氯地平、多沙唑嗪及依那普利则无此效应^[469]。利尿剂引起 ED 的机制目前尚不明确, 推测可能与其直接或通过儿茶酚胺作用于阴茎血管平滑肌有关^[470]。

(3) β 受体阻滞剂: 服用 β 受体阻滞剂与 ED 的发生和进展有关^[471]。ED 的发生率在不同类别的 β 受体阻滞剂的研究中存在差异, 且受年龄的影响。研究显示, 服用阿替洛尔、比索洛尔、卡维地洛及奈必洛尔的男性高血压患者 ED 发生率较高

(19.0% ~ 28.8%), 而服用美托洛尔者 ED 发生率较低 (3.4%)。此项研究中奈必洛尔的结果与其他研究不一致, 通常认为奈必洛尔可以促进一氧化氮的释放, 较少导致 ED 发生^[472,473]。一项双盲、随机对照研究比较了行冠状动脉旁路移植术患者服用美托洛尔 (50 mg/d) 和奈必洛尔 (5 mg/d) 对男性性功能的影响, 持续 14 周给药, 结果发现美托洛尔使男性勃起功能指数明显下降, 而奈必洛尔对男性性功能则无不利影响^[474]。 β 受体阻滞剂, 尤其是非选择性 β 受体阻滞剂, 引起 ED 的机制与其直接作用于阴茎血管平滑肌细胞, 引起血管收缩、减少阴茎海绵体的血流灌注有关。美托洛尔、阿替洛尔及普萘洛尔等 β 受体阻滞剂导致 ED 还与其降低睾酮水平有关^[475]。在体外培养实验中, 普萘洛尔可抑制人类精子活动度, 机制尚不明确^[476]。 β 受体阻滞剂的这些效应是可逆的。

(4) CCB: CCB 对男性性功能影响研究较少, 尚无一致结论。研究发现男性轻中度高血压患者服用氨氯地平 (5 ~ 10 mg/d) 或依那普利 (10 ~ 40 mg/d) 均可改善其性功能^[477]。另一项研究则显示 CCB 引起 ED 的相对危险度 (relative risk, RR) 为 1.6 (95%CI: 1.0 ~ 2.4), ARB RR 为 2.2 (95%CI: 1.0 ~ 4.7), 非选择性 β 受体阻滞剂 RR 为 1.7 (95%CI: 0.9 ~ 3.2), 利尿剂 RR 为 1.3 (95%CI: 0.7 ~ 2.4), 而 ACEI、选择性 β 受体阻滞剂均不会增加 ED 发生风险^[478]。CCB 对人类精液参数和精子功能的影响目前尚不清楚。在辅助生殖人群中, 未发现服用 CCB 对受精率和生育力的影响。

(5) ACEI 和 ARB: ACEI 和 ARB 对男性性功能影响的资料也很有限。多数认为给予男性高血压患者 ARB 可以改善其性功能^[479]。一项前瞻性随机研究显示, 噻那普利 (20 mg/d) 或可改善 ED 患者海绵体的灌注, 但与安慰剂无差异^[480]。ACEI 对于 ED 的潜在改善作用与组织灌注增加有关。从短期效应来说, ACEI 可通过释放一氧化氮、舒张血管来改善阴茎海绵体灌注; 从长期效应来说, ACEI 和 ARB 可以通过阻断 Ang II 来发挥作用, Ang II 可以促进阴茎血管胶原组织增殖, 使血管管腔变窄。ACE 对受精至关重要。人类睾丸特异性 ACE 基因

变异,会导致精子数目、精子活动度、顶体蛋白活动指数下降,精液氧化应激标志物水平升高^[481]。但 ACEI 和 ARB 对精子的作用尚不能最终明确。

拟育夫妇中男性高血压患者药物治疗推荐见表 42。

表 42 拟育夫妇中男性高血压患者药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
推荐拟育夫妇中男性高血压患者使用的药物	优先选用 CCB 和 ACEI	II a	C 477, 478, 480
	可选用奈必洛尔	II a	B 472-474
对男性性功能有潜在影响的药物	醛固酮受体拮抗剂	II b	C 466, 467
	噻嗪类利尿剂	II b	C 468-470
	β受体阻滞剂(奈必洛尔除外)	II b	C 471-471

注: CCB: 钙通道阻滞剂; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂

6.4.3 药物使用注意事项

(1) ACEI 和 ARB 长期应用有可能导致血钾水平升高,应注意定期监测血钾和血肌酐水平。

(2) 非二氢吡啶类 CCB 常见不良反应包括抑制心脏收缩功能和传导功能。二、三度房室传导阻滞、心力衰竭患者禁用。在使用非二氢吡啶类 CCB 前应详细询问病史,进行心电图检查,并于用药 2~6 周内复查。

(3) 降压药物是否会影响生殖功能,与个体差异、药物使用时间、使用剂量等多种因素有关。对于拟生育家庭的男性高血压患者,积极改善生活方式、增加体育运动、控制饮食和体重、戒烟等尤为重要。

6.5 老年高血压

6.5.1 概述 我国已逐渐进入老龄化社会,60 岁及以上的老年人接近半数患有高血压,且多数为单纯收缩期高血压^[75]。老年高血压患者心脑血管病风险显著增加,而降压治疗获益也十分明确。治疗的最终目标是最大限度地降低心血管并发症和死亡的总体风险。除强调血压达标外,需要干预所有可逆转的心血管危险因素、靶器官损害及并存的临床疾病。由于老年高血压的病理生理与临床表现均有其特点,因此降压药物的选择与使用应充分考虑其特殊性。

6.5.2 老年高血压患者病理生理特点^[75,482] 随着年龄的增长,老年高血压患者外周血管阻力升高,心排量逐渐减少;其次,老年患者大血管僵硬增加,弹性功能下降,血管顺应性降低,导致脉压增大。随着年龄的增长,老年人肾灌流量和 GFR

降低,而高血压患者这一变化更为明显。肾排钠功能下降,盐敏感性增强。血浆 RAAS 活性随年龄增长呈下降趋势,而儿茶酚胺水平则呈升高趋势。此外,随着年龄的增长,老年人糖耐量减低,胰岛素抵抗增加。

6.5.3 老年高血压患者临床特点^[75,119,120,483] 老年高血压患者临床上有其特殊表现:①收缩压高、脉压增大,约 2/3 的老年高血压为单纯收缩期血压升高。与舒张压相比,收缩压与心、脑、肾等靶器官损害的关系更为密切,是心血管事件更为重要的独立预测因素。因此,老年患者降压治疗更应强调收缩压达标。②老年高血压患者的血压波动大,晨峰现象明显,昼夜节律异常,非杓型或超杓型改变增多。③老年高血压患者多合并冠状动脉疾病、卒中、左室肥厚/心力衰竭、糖尿病、肾功能损害等多种并发症,临床上多器官受损多见。④老年人易发生体位性低血压。

6.5.4 老年高血压患者降压治疗的获益 近年来,大量临床试验证明,老年高血压经降压治疗后可显著降低卒中、心力衰竭及心肌梗死的发生率以及心血管总死亡率。因此,国内外指南均强调了对老年高血压降压治疗的意义。但对于老年高血压患者的血压目标值仍存在较大争议。2008 年日本 JATOS 研究结果表明,强化降压组(135.9/74.8 mmHg)和常规降压组(145.6/78.1 mmHg)患者卒中、TIA、心绞痛、急性心肌梗死、心力衰竭、猝死、肾功能不全等主要终点事件的发生率差异均无统计学意义($P = 0.99$)。2009 年日本 VALISH 研究结果表明,一般状况相对良好的 70~84 岁单纯收缩压升高的高血压患者严格降压(< 140 mmHg)是安全的,但该研究结果也表明严格降压组与常规降压组在全因死亡、猝死、心血管死亡、卒中及肾功能不全等复合终点事件发生率方面差异均无统计学意义^[120]。2016 年 ACC 年会公布的 HOPE-3 研究结果显示, > 65 岁女性和 > 55 岁男性,满足至少一项心血管危险因素,入选患者的平均血压为 138.1/81.9 mmHg,随访 5.6 年后,降压治疗组患者一、二级终点事件发生率均未见明显降低,但在收缩压 > 143.5 mmHg 亚组中,降压治疗组患

者一、二级终点事件的发生率均显著降低。2015年底公布的美国收缩压干预试验(systolic blood pressure intervention trial, SPRINT)更支持了强化降压的观点,其亚组分析显示,对 ≥ 75 岁高血压患者(平均年龄为79.8岁)强化收缩压控制(< 120 mmHg)可以降低心血管事件和全因死亡率^[437]。

6.5.5 药物选择 老年高血压降压药物的选择应遵循平稳、有效、安全、不良反应少、服用简单方便、依从性好的原则。

(1) 利尿剂:不仅降压效果好,价格便宜,多项临床研究均证明利尿剂能够有效降低老年高血压患者的心血管并发症发生率和死亡率。作为一线降压药物,利尿剂特别适用于老年高血压患者。临床上主要包括噻嗪样利尿剂(如氯噻酮、吲达帕胺)和噻嗪型利尿剂(如氢氯噻嗪、苄氟噻嗪等),以小剂量和联合用药为主。

(2) 二氢吡啶类 CCB:特别适用于老年高血压患者。由于老年高血压患者多数为低肾素、盐敏感性,CCB有利尿、排钠作用;同时通过其直接扩血管作用以对抗增高的外周血管阻力。此外,CCB有抗动脉粥样硬化作用,尤其长效 CCB 平稳降压,减少血压波动。

(3) β 受体阻滞剂: β 受体阻滞剂具有逆转心肌重塑、保护心脏功能、改善心肌供血等作用。主要适用于合并心绞痛、心力衰竭及有心肌梗死既往史的老年高血压患者。MRC 研究结果表明,老年高血压患者单纯使用 β 受体阻滞剂在降压的同时并不能有效降低心血管事件发生率,一项系统分析的结果也支持这一结论。

(4) ACEI 或 ARB:具有逆转左室肥厚,改善心脏功能;减少蛋白尿,保护肾脏;抑制血管重塑,改善血管内皮功能和动脉顺应性,保护血管等作用。特别适用于合并冠心病、心力衰竭、糖尿病及肾脏病等的老年高血压患者。

老年高血压患者药物联合治疗,宜选择 RAAS 抑制剂(ARB/ACEI)+长效 CCB 或利尿剂,也可以采用 CCB+利尿剂。

6.5.6 降压目标值与达标流程

(1) 老年高血压降压目标值^[74,75,484]:起始治

疗血压 $\geq 150/90$ mmHg。降压目标值: ≥ 65 岁患者血压应降至 $< 150/90$ mmHg,如能耐受可进一步降至 $< 140/90$ mmHg。 ≥ 80 岁高龄患者,一般血压不宜 $< 130/60$ mmHg。老年高血压合并糖尿病、冠心病、心力衰竭及肾功能不全患者降压目标值 $< 140/90$ mmHg。

(2) 达标流程:①起始单药治疗适用于下列患者:血压 $< 160/100$ mmHg;收缩压 $150 \sim 179$ mmHg/舒张压 < 60 mmHg;危险分层为中危;②起始联合药物治疗适用于下列患者:血压 $\geq 160/100$ mmHg;收缩压 > 180 mmHg/舒张压 < 60 mmHg;血压高于目标值 $20/10$ mmHg;危险分层为高危。

根据起始治疗的疗效决定是否需要第二步和第三步治疗措施。

6.5.7 老年高血压合并心脑血管病的降压策略^[75,482]

(1) 合并卒中:①降压目标:急性期血压持续升高 $\geq 200/110$ mmHg,缓慢降压(24小时降压幅度 $< 25\%$);②慢性期血压目标值为 $140/90$ mmHg;③推荐药物:慢性期 ACEI/ARB、利尿剂、长效 CCB。

(2) 合并冠心病:①降压目标:血压控制目标为 $< 140/90$ mmHg;②推荐药物: β 受体阻滞剂和 ACEI 或 ARB 治疗后血压难以控制,或并发血管痉挛性心绞痛时联合 CCB。

(3) 合并慢性心力衰竭:①降压目标:血压控制目标为 $< 140/90$ mmHg;②推荐药物:若无禁忌证,选择利尿剂、 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB 及醛固酮受体拮抗剂;③血压不达标时联合氨氯地平或非洛地平。

(4) 合并心房颤动:推荐首选 ACEI/ARB,对持续性快速心房颤动患者可选用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类 CCB 控制心室率。

(5) 合并肾功能不全:①降压目标:血压控制目标为 $< 140/90$ mmHg,有蛋白尿且可耐受者可进一步降低;②推荐药物:若无禁忌证首选 ACEI 或 ARB;降压未达标时可联合二氢吡啶类 CCB;有液体潴留可联用袢利尿剂。

(6) 合并糖尿病:①降压目标:血压控制目标为 $< 140/90$ mmHg,若能耐受可进一步降低;②

推荐药物: 首选 ARB 或 ACEI, 可联合长效二氢吡啶类 CCB 或噻嗪类利尿剂。

6.5.8 老年单纯收缩期高血压的治疗 老年单纯收缩期高血压治疗应以改善血管顺应性、保护内皮功能及减轻靶器官损害为出发点, 在降低收缩压的基础上尽量不影响或少影响舒张压, 从而最大限度地降低心脑血管风险。改善大动脉顺应性治疗, 强调“优化反射波”, 即减缓脉搏波的传导。RAAS 抑制剂 (ACEI/ARB)、长效 CCB 对脉搏波传导速度具有改善作用, 而 β 受体阻滞剂是负性作用。因此, 老年单纯收缩期高血压患者宜选择长效 CCB、ARB、ACEI 或利尿剂。

老年单纯收缩期高血压药物治疗流程^[485,486]: 一般老年患者舒张压应 ≥ 60 mmHg。如收缩压 ≥ 150 mmHg, 舒张压为 $60 \sim 90$ mmHg, 可选用一种单药或联合治疗, 尽可能使舒张压 ≥ 60 mmHg。如舒张压 < 60 mmHg, 收缩压 < 150 mmHg, 宜观察, 可不使用药物治疗; 如收缩压 ≥ 150 mmHg, 可谨慎使用小剂量降压药物治疗, 如收缩压较高 ≥ 180 mmHg, 则可联合治疗。

老年高血压药物治疗推荐见表 43。

表 43 老年高血压药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
CCB、ARB、ACEI 及小剂量利尿剂均为老年高血压患者一线降压用药的推荐	I	A	48, 62, 69, 76, 373, 487-490
老年高血压患者, 特别是单纯收缩期高血压患者首选 CCB 和利尿剂	I	A	62, 76, 77, 372
所有种类降压药物均可用于老年糖尿病患者, 优选 RAAS 抑制剂, 尤其是合并蛋白尿或微量白蛋白尿	I	A	114, 491
老年高血压合并左室肥厚者初始治疗选择至少一种可以逆转左室肥厚的药物, 如 ACEI、ARB、CCB	II a	B	83
老年高血压合并颈动脉粥样硬化患者选择 CCB 和 ACEI	II a	B	78, 492

注: CCB: 钙通道阻滞剂; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂; RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

6.5.9 药物使用注意事项^[75,482,484,488]

(1) 老年高血压降压应强调个体化, 结合患者年龄、体质、靶器官功能状态、合并症等选择合理的药物和剂量。

(2) 老年单纯收缩期高血压的治疗, 一方面强调收缩压达标, 另一方面应避免过度降低舒张压,

同时兼顾组织器官灌注。在患者能耐受降压治疗的前提下, 逐步、平稳降压, 起始降压药物剂量宜小, 递增时间需更长, 应避免过快降压。

(3) 血压变异大、易波动是老年高血压的临床特点。老年患者心血管反射功能减低, 对容量不足和交感神经抑制剂敏感。因此, 应重视防治低血压包括体位性低血压, 禁用易导致体位性低血压的药物 (哌唑嗪、柳胺苄心定等); 同时也应注意控制老年高血压患者的血压晨峰现象。

(4) 老年高血压患者禁用影响认知功能的药物, 如可乐定等。

6.6 肾上腺性高血压

6.6.1 概述 由肾上腺疾病引发的高血压称为肾上腺性高血压, 属内分泌性高血压, 是继发性高血压的常见原因。此类高血压一般均有明确病因, 如能早期诊断、及时并正确治疗, 大多数可以治愈, 至少会明显减少高血压所致的靶器官(包括心、脑、肾)损害。本部分主要阐述几种常见肾上腺性高血压临床筛查及诊治过程中的用药问题。

6.6.2 原发性醛固酮增多症筛查中的药物选择及治疗 原发性醛固酮增多症(原醛)是因肾上腺皮质自主分泌过多醛固酮, 醛固酮的保钠作用使机体钠潴留, 血容量增多, 导致肾素分泌受到抑制的盐敏感性高血压。临床除表现为高血压外, 高醛固酮、低肾素是其突出的生化特征。因此, 国际指南及国内专家共识一致推荐测定血浆醛固酮与肾素比值 (aldosterone to renin ratio, ARR) 作为筛查原醛的首要指标^[493,494]。近年来, 国内外应用 ARR 大大提高了原醛的检出率, 特别是检出了部分血钾正常的原醛患者^[495]。由于血浆醛固酮和肾素活性受许多降压药物的影响, 在筛查之前通常需要考虑患者当时使用的药物对肾素活性和醛固酮分泌的影响。

6.6.2.1 药物对 ARR 筛查的影响

(1) 降压药物: ① β 受体阻滞剂: 已知 β 受体阻滞剂抑制血浆肾素活性明显超过对血浆醛固酮浓度的抑制, 因此可以升高血浆 ARR, 导致假阳性可能^[162]。②利尿剂: 噻嗪类利尿剂可导致低血钾及低容量, 可激活 RAAS, 增加血浆肾素活性和血浆醛固酮浓度; 醛固酮受体拮抗剂螺内酯和依普

利酮亦增加血浆肾素活性和血浆醛固酮浓度。但无论是保钾还是排钾利尿剂,对血浆肾素活性的激发均超过对血浆醛固酮浓度的激发,使ARR降低,导致假阴性可能^[493]。③ RAAS 抑制剂: ARB 和 ACEI 增加血浆肾素活性,降低血浆醛固酮浓度,导致 ARR 降低,导致假阴性可能^[496]。④ CCB: 二氢吡啶类 CCB,如硝苯地平(包括缓释剂与控释剂)增加血浆肾素活性,可减少醛固酮的合成,但也有报道对血浆醛固酮浓度影响不大,可能降低 ARR(假阴性可能)^[162]。而非二氢吡啶类 CCB 如缓释维拉帕米、地尔硫草基本不影响血浆肾素活性和醛固酮浓度,可用于需要检测 ARR 但不能停用降压药物的患者。⑤ α_1 受体阻滞剂:如特拉唑嗪、多沙唑嗪等对 RAAS 影响较小,可用于需要检测 ARR 但不能停用降压药物的患者,但该类药可增加心率,必要时可与缓释维拉帕米联合应用^[497]。⑥ 中枢 α_1 受体阻滞剂:可乐定是其代表药物,可抑制 RAAS,减少肾素分泌,且对血浆肾素活性的抑制程度明显超过对血浆醛固酮浓度的抑制程度,升高 ARR,导致假阳性可能^[497]。

(2) 非降压药物:已知非甾体抗炎药对血浆肾素活性的抑制程度明显超过对血浆醛固酮浓度的抑制程度,升高 ARR,导致假阳性可能,故患者在测定 ARR 前应停药^[497]。

6.6.2.2 筛查过程中降压药物的选择:门诊通常可以在不停药(但避免使用利尿剂和 β 受体阻滞剂)的基础上随机测定 ARR^[162],若测定的血浆醛固酮绝对值增高,血浆肾素活性 $< 1.0 \text{ ng}/(\text{ml}\cdot\text{h})$,则认为有意义,可不换药继续检查,但需重复确认。当检查结果受现有药物影响而又解释困难时,则停用相关降压药物。具体原则如下:

(1) 如患者血压轻度升高,可以考虑停用正在使用的降压药物。由于药物的代谢及对 RAAS 激发或抑制程度不同,所以停药时间不尽相同。一般而言, β 受体阻滞剂、ACEI、ARB、二氢吡啶类 CCB 及可乐定等停用 2 周以上;利尿剂(无论保钾或非保钾利尿剂)需停用 4 周以上,包括醛固酮受体拮抗剂如螺内酯、依普利酮等^[493]。需注意的是停用可乐定和 β 受体阻滞剂时需缓慢减量,避免

骤然撤药后引起血压反跳。

(2) 如患者不宜停药,则需换用对 RAAS 影响较小的药物。推荐首选非二氢吡啶类 CCB(如缓释维拉帕米、地尔硫草)及 α_1 受体阻滞剂(如特拉唑嗪、多沙唑嗪等)将血压控制在安全范围。需要注意的是非二氢吡啶类 CCB 对心脏传导系统有抑制作用,给药前需行心电图检查,若有二度或三度房室传导阻滞或心功能不全表现,则禁用。 α_1 受体阻滞剂有体位性低血压的不良反应,故需首剂减半,晚间入睡前服用,并嘱患者起身时动作需缓慢;心功能不全患者需慎用。如使用上述降压药物仍难以控制血压,可适当使用二氢吡啶类 CCB、ACEI 及 AT_1 受体拮抗剂,但不能使用利尿剂、 β 受体阻滞剂及中枢 α_1 受体阻滞剂,原醛筛查药物应用评估见表 44。

6.6.2.3 血钾等对 ARR 筛查的影响:原醛患者常伴有低钾血症,而低钾虽对血浆肾素活性作用不大或轻度激发,但却抑制血浆醛固酮浓度,使 ARR 降低,引起假阴性可能。所以在测定血浆肾素活性与醛固酮浓度之前需纠正低血钾,可以口服缓释氯化钾片,推荐纠正血钾 $> 4.0 \text{ mmol/L}$ ^[493],且检测 ARR 与血清钾同步进行。补钾前需注意患者的肾功能,补钾时定期复查血钾。因甘草制剂有降低血钾的作用,故患者在测定 ARR 前需停止使用此类制剂 4 周以上。

此外,患者的年龄、性别、体位、月经周期、采血时间、采血方法、饮食等对 RAAS 均有不同程度的影响,在测定 ARR 前应将影响因素控制于最低水平^[493]。

总之,由于 ARR 测定受多种因素的影响,因此在分析 ARR 测定结果时,应考虑患者当时所用降压药物的种类、饮食状态等,必要时控制影响因素后重复测定。上述降压药物的调整及纠正低血钾等措施,不仅适用于原醛筛查,也应贯穿于原醛确诊检查以及后续的肾上腺静脉取血检查。

6.6.2.4 原醛药物治疗:单侧醛固酮腺瘤或单侧肾上腺增生者建议手术治疗。如患者双侧肾上腺病变经肾上腺静脉取血确定无优势分泌,糖皮质激素可治性醛固酮增多症、不愿手术或不能耐受手术者,

表 44 原醛筛查药物应用推荐建议

选择药物	推荐建议	注意事项	参考文献
非二氢吡啶类 CCB: 维拉帕米, 地尔硫草	优先推荐	二度或三度房室传导阻滞及心功能不全者禁用	493, 497
α_1 受体阻滞剂: 特拉唑嗪, 多沙唑嗪等	优先推荐, 可与非二氢吡啶类 CCB 联用	首剂减半, 晚间入睡前服用。老年、直立性低血压、心功能不全者慎用	493, 497
二氢吡啶类 CCB: 氨氯地平, 贝尼地平	对非二氢吡啶类 CCB 不能耐受者可选择氨氯地平或贝尼地平	筛查前已应用此类药, 可不停药筛查, 若 ARR 大于阈值则继续后续检查	162
RAAS 抑制剂: ACEI, ARB	仍不能控制血压时可选用	筛查前已应用此类药, 可不停药筛查, 若 ARR 大于阈值则继续后续检查	496
醛固酮受体拮抗剂及保钾利尿剂: 螺内酯, 依普利酮, 阿米洛利, 氨苯蝶啶	不推荐; 筛查前停药 ≥ 4 周	注意电解质和肾功能	493, 497
非保钾利尿剂: 噻嗪类利尿剂, 祥利尿剂	不推荐; 筛查前停药 ≥ 4 周	注意电解质和肾功能	493, 497
β 受体阻滞剂: 美托洛尔, 比索洛尔, 卡维地洛	不推荐; 筛查前停药 ≥ 2 周	心功能不全、冠心病等强适应证患者不宜骤然停药	162
中枢 α_1 受体阻滞剂: 可乐定, 甲基多巴	不推荐; 筛查前停药 ≥ 2 周	骤然停药易引起血压反跳, 宜缓慢停药	493, 497
其他: 非甾体抗炎药, 甘草制剂	筛查前停药 ≥ 2 周		493, 497

注: CCB: 钙通道阻滞剂; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂; ARR: 醛固酮与肾素比值; RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

需进行药物治疗。

(1) 醛固酮受体拮抗剂: ①螺内酯(安体舒通): 结合盐皮质激素受体拮抗醛固酮作用, 推荐首选。初始剂量受体内醛固酮作用的影响, 剂量范围跨度很大, 有报道 50 ~ 400 mg/d^[493], 最大可达 320 ~ 400 mg/d, 类似安体舒通试验。但大剂量螺内酯不宜长时间服用, 一般 1 ~ 2 周, 待低血钾纠正后即可减量(缓慢递减), 维持剂量 25 ~ 50 mg/d。由于螺内酯可阻断甾酮合成产生抗雄激素作用, 可导致阳痿、性欲减退、男性乳房发育或女性月经紊乱等不良反应。肾功能不全者慎用, 严重肾功能不全者 [eGFR < 30 ml/(min·1.73m²)] 禁用^[494,498]。②依普利酮: 高选择性醛固酮受体拮抗剂, 受体阻滞作用较醛固酮弱, 由于不拮抗雄激素和孕激素受体, 不良反应较螺内酯明显减少, 可用于不能耐受螺内酯或长期维持治疗者, 剂量为 25 ~ 50 mg/d。肾功能不全者慎用, 严重肾功能不全者 [eGFR < 30 ml/(min·1.73m²)] 禁用^[467]。

(2) 其他保钾利尿剂: ①阿米洛利(氨氯吡咪, Amiloride): 阻断肾远曲小管钠通道, 促进钠、氢排泄, 减少钾排泄。可用于不耐受螺内酯的患者, 多能使血钾恢复正常并缓解血压。不良反应有头痛、乏力、胃肠不适及阳痿等。②氨苯蝶啶: 抑制肾远曲小管对钠的重吸收, 具有排钠潴钾作用。起始剂量可为 100 ~ 200 mg/d。可用于不耐受螺内酯的

患者, 常见不良反应有头晕、恶心、呕吐、腹痛。

(3) 排钾利尿剂: 噻嗪类利尿剂由于排钾作用较强, 不单独用于原醛的药物治。螺内酯与噻嗪类利尿剂联合可以加强降压疗效, 减少螺内酯用量以避免后者长期使用的不良反应。但必须先用螺内酯, 待血钾正常后血压仍不达标者可考虑联用。此外, 血钾正常的原醛患者单用螺内酯, 血钾偏高时可与噻嗪类利尿剂联用^[467,499]。

(4) CCB: 若醛固酮受体拮抗剂降压效果不佳或手术后血压仍不能控制, 需联合治疗时可选用 CCB, 包括二氢吡啶类和非二氢吡啶类。有报道二氢吡啶类 CCB 在高剂量时可抑制醛固酮诱导的盐皮质激素受体激活, 如尼莫地平、非洛地平、尼群地平、硝苯地平等, 氨氯地平作用则较小; 而非二氢吡啶类 CCB 如维拉帕米、地尔硫草则对盐皮质激素受体无影响^[500]。

(5) RAAS 抑制剂: 手术后血压仍不能控制, 需联合治疗时可选用 ACEI 或 ARB。

(6) 其他种类降压药物: 手术后联合应用 CCB 和 RAAS 抑制剂后血压仍不达标者, 可联合选用 β 受体阻滞剂、 α 受体阻滞剂等其他种类降压药物。同时需要进一步检测血压难以控制的原因。

(7) 糖皮质激素: 适用于糖皮质激素可治性醛固酮增多症, 给予小剂量地塞米松 (0.5 ~ 1.5 mg/d), 1 ~ 2 周后可改善症状。建议起始剂量为

0.125 ~ 0.25 mg/d^[494]。长期糖皮质激素治疗可导致医源性库欣综合征,并影响儿童生长发育。

6.6.3 嗜铬细胞瘤危象处理及术前准备用药 嗜铬细胞瘤以及被认为是嗜铬细胞瘤前期的肾上腺髓质增生症为起源于神经外胚层嗜铬组织分泌儿茶酚胺的肿瘤。根据肿瘤组织起源部位:80%~90%起源于肾上腺髓质,称为肾上腺嗜铬细胞瘤;也可起源于肾上腺外交感或迷走神经节细胞,称为副神经节瘤,亦称肾上腺外嗜铬细胞瘤。肾上腺髓质或副神经节瘤可间歇或持续分泌过多的肾上腺素和去甲肾上腺素,出现阵发性或持续性血压升高。因此,临床症状和体征与儿茶酚胺分泌的性质及量有关。

6.6.3.1 嗜铬细胞瘤危象处理:嗜铬细胞瘤的发作频率、持续时间、严重程度以及伴随症状个体差异较大。可发生多种具有特征性的危急症状群,称为嗜铬细胞瘤危象,因其均与高儿茶酚胺血症有关,故其实质为儿茶酚胺危象。

(1) 高血压危象:高血压可以是自发性发作,亦常在某种诱因,如情绪激动、体位突然改变、腹部受压、妊娠分娩、手术探查等刺激下血压骤升,发作时血压可高达250/150 mmHg或更高,重者可因此出现高血压脑病和(或)脑血管病症候群,如脑出血、蛛网膜下腔出血等。可选用 α 受体阻滞剂酚妥拉明,作用迅速,持续时间短(5~10分钟),易于控制。同时应尽快扩充血容量。根据血压下降情况和中心静脉压决定输液速度及补液量。应用 α 受体阻滞剂后应联用 β 受体阻滞剂,防止出现心律失常^[501]。

(2) 高血压和低血压交替发作危象:由于嗜铬组织分泌大量儿茶酚胺致血压急剧升高,同时因小静脉和毛细血管前小动脉强烈收缩,局部组织缺血缺氧,血管通透性增加,血浆外渗,血容量减少,加之强烈收缩的小动脉对儿茶酚胺的敏感性降低,可使血压下降,后者又反射性引起儿茶酚胺进一步分泌,导致血压再度升高,如此反复,临床表现为高低血压交替出现,甚至可在短时间内血压频繁大幅度波动。对于此类患者,高血压时应用肾上腺素能受体阻滞剂,低血压时以输液和补充血容量为主。总体原则为及早并恰当使用 α - β 受体阻滞剂,同时补充液体,行心电图、血压监护及中心静脉压监测^[501,502]。

(3) 发作性低血压危象或休克:由于肿瘤组织内的儿茶酚胺突然变化可造成肾上腺髓质功能衰竭而导致循环衰竭,其主要原因有:①嗜铬细胞瘤内发生出血、坏死,使儿茶酚胺分泌突然减少或停止;②若肾上腺外肿瘤主要分泌肾上腺素者, β 肾上腺素能受体兴奋致血管扩张;③大量儿茶酚胺使血管强烈收缩,血容量锐减(可减少20%~30%),突然失去儿茶酚胺作用后血管床骤然扩张,有效血容量不足;④儿茶酚胺短期内大量释放可损伤心肌,造成心力衰竭或严重心律失常。患者可发生直立性低血压危象,突然直立时动脉血压下降甚至无法测得,出现晕厥。应快速补充液体,扩充血容量,待血压回升后应静脉给予适量的酚妥拉明^[501]。

(4) 急性左心衰竭、肺水肿:通常由血压过高所致,治疗上主要应用 α 受体阻滞剂尽快控制血压,减轻心脏负荷。其他治疗措施同一般急性左心衰竭肺水肿治疗^[501]。

(5) 心绞痛:应尽早使用 α 受体阻滞剂迅速解除冠状动脉痉挛,改善心肌供血。同时应用 β 受体阻滞剂防止心律失常^[501]。

(6) 心律失常: β 受体阻滞剂效果良好,但应同时联用 α 受体阻滞剂,以免因 β_2 受体阻断后扩张小动脉作用消失,加重高血压。心力衰竭患者慎用。有支气管哮喘病史者宜选用选择性 β 受体阻滞剂^[496,501]。

(7) 低血糖危象和酮症酸中毒:嗜铬细胞瘤导致的低血糖危象临床少见,偶见于恶性嗜铬细胞瘤患者,尤其已有转移者。低血糖发作危象易与高-低血压交替发作型危象混淆,故对肾上腺危象患者应常规检测血糖。低血糖昏迷患者应立即静脉注射50%葡萄糖40~60 ml,并以10%葡萄糖静脉滴注,维持血糖在正常水平,切忌使用胰高血糖素或肾上腺素升高血糖。主要应用胰岛素治疗糖尿病酮症酸中毒,宜用小剂量胰岛素连续静脉滴注^[501]。

(8) 其他对症治疗:维持酸碱平衡、纠正电解质紊乱及抗感染等。

6.6.3.2 术前准备:手术是目前治疗嗜铬细胞瘤的唯一有效方法,因此一旦确诊、定位,应尽快争取手术切除根治。多数嗜铬细胞瘤为良性,预后良好,是一种可治愈的继发性高血压。嗜铬细胞瘤的术前

准备非常重要,是保证术中及术后血压平稳、减少心血管并发症及降低死亡率的关键。

(1) α 受体阻滞剂:传统非选择性 α 受体阻滞剂酚苄明(苯苄胺)产生持久的 α 肾上腺素能阻滞作用。初始剂量为10 mg,每12小时1次。后续根据血压情况调整剂量,不良反应包括体位性低血压、反射性心动过速等。选择性突触后 α_1 受体阻滞剂如哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪,均为选择性突触后 α_1 受体阻滞剂,且不作用于 α_2 受体,不良反应相对较轻。但首次应于睡前服用,避免突然起立造成直立性低血压。哌唑嗪半衰期为2~3小时,作用时间为6~10小时,初始剂量为1 mg/d,根据血压水平逐渐增至2~5 mg/d;特拉唑嗪半衰期为12小时,初始剂量为1 mg/d,逐渐增量为2~5 mg/d;多沙唑嗪半衰期约为11小时,初始剂量为2~4 mg/d,逐渐增量至2~8 mg/d,最大剂量为12 mg/d^[496,501-505]。

(2) β 受体阻滞剂:使用 α 受体阻滞剂后, β 受体兴奋性增强而致心动过速、心肌收缩力增强、心肌氧耗量增加,因此使用 β 受体阻滞剂可改善症状。但应在使用有效的 α 受体阻滞剂的前提下(通常4~7天)使用,否则由于未拮抗 α 受体介导的血管收缩, β 受体阻滞剂可能诱发高血压危象等。建议 β 受体阻滞剂应从低剂量开始,逐渐递增剂量。使用 α - β 受体阻滞剂进行术前准备至少要求达到部分阻断作用为宜,如无明显直立性低血压,阵发性高血压发作减少减轻,持续性高血压降至接近正常。术前推荐终点为坐位血压<130/80 mmHg,立位收缩压>100 mmHg;坐位心率60~70次/分,立位心率70~80次/分^[506]。

(3) 补充血容量:由于瘤体分泌大量儿茶酚胺,使血管处于收缩状态,不仅升高血压且血容量不足,因此,需充分认识低血容量性高血压是嗜铬细胞瘤的病理生理特点。除饮食上给予充分的钠盐摄入及大量补充水分外,必要时进行药物扩容^[502,506]。酚苄明是非选择性 α 受体阻滞剂,阻滞 α_1 受体作用较 α_2 受体强,不仅控制血压,还可以扩张血管,在血容量充足的情况下发挥扩容作用。一般由20 mg/d开始,根据血压情况逐渐加量,连续至少2周。

术前还可给予低分子右旋糖酐、平衡液等。此外,术中也应充分扩容,因嗜铬细胞瘤摘除后,儿茶酚胺的周围效应被解除,血管扩张,血压下降,易出现低血容量性休克。

(4) 同时也可酌情联合使用其他降压药物如CCB,可用于术前和术中处理,阻滞细胞内钙离子信号,不引起低血压。另外,ACEI、血管扩张剂硝普钠等亦可使用。

嗜铬细胞瘤术前药物应用见表45。

表45 嗜铬细胞瘤术前药物应用

基本药物治疗			
中文通用药名	剂量	注意事项和使用时间	参考文献
α 受体阻滞剂:酚苄明(苯苄胺)	起始剂量为10 mg,每日2次。后续根据血压情况调整剂量	2周以上	496
特拉唑嗪	初始剂量为1 mg/d,逐渐增量为2~5 mg/d,常用终剂量为20 mg/d	同上	496
多沙唑嗪	初始剂量为1 mg/d,逐渐增量至2~8 mg/d,视血压情况逐渐增加剂量,常用终剂量为32 mg/d	同上	503-505
β 受体阻滞剂(包括 α 、 β 受体阻滞剂)	低剂量开始,逐渐递增剂量,如:琥珀酸美托洛尔25 mg,每日1次起,可逐渐加量,常用终剂量为25 mg,每日2次	必须在使用 α 受体阻滞剂后(4~7天)使用	496, 505, 506
充分钠盐摄入及补充水分		术前,术中扩容 注意容量负荷	502
危象药物治疗			
中文通用药名	剂量	注意事项	参考文献
酚妥拉明	2.5~5 mg, 1 mg/min 静脉注射,根据血压水平可每5分钟重复	如有低血压,需先扩容	501
低分子右旋糖酐、平衡液	出现低血压时使用	扩容后可使用 α 受体阻滞剂	501

6.6.3.3 预后:嗜铬细胞瘤90%为良性,患者术后大多可治愈。一般术后1周内血浆儿茶酚胺水平即降至正常,多数患者1个月内血压可恢复正常。如术前高血压病程长,血管损害较严重,可使用其他降压药物控制,复发率<10%。恶性嗜铬细胞瘤预后不良,手术风险大,5年存活率低。

6.6.4 库欣综合征的非手术治疗适宜人群及药物选

择 库欣综合征又称皮质醇增多症,既往曾译为柯兴综合征,是由于多种病因引起肾上腺皮质长期分泌过量皮质醇产生的一组综合征,也称为内源性库欣综合征;而长期应用外源性肾上腺糖皮质激素或饮用大量酒精饮料引起的类似库欣综合征的临床表现,称为外源性、药源性或类库欣综合征。近年来将仅有实验室检查异常而无明显临床表现的类型称为亚临床库欣综合征。

库欣综合征的分型是制订最佳治疗方案的关键,因此病因鉴别至关重要。根据血浆促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)浓度可将皮质醇增多症分为ACTH依赖性库欣综合征(ACTH“正常”或升高)和非ACTH依赖性库欣综合征(ACTH减低)。

6.6.4.1 库欣综合征的治疗:包括手术、放疗及药物治疗。确定治疗方案取决于病因。治疗目标包括症状和体征改善,生化指标恢复正常或接近正常,长期控制防止复发。

(1) ACTH依赖性库欣综合征的治疗:首选治疗方法为选择性垂体腺瘤切除术,术后发生肾上腺皮质功能不全是手术成功的标志。由于疾病较轻或因药物治疗而术前皮质醇水平仅略高的患者,术后血清皮质醇水平可能正常而不需要替代治疗。在决定术前是否使用药物降低血清皮质醇水平时,应考虑可能给术后疗效评估带来困难。所有患者均可能出现激素撤退症状,可补充生理剂量的糖皮质激素直至下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)恢复正常,对于症状严重者,可短期使用超生理剂量。对蝶鞍探查未能发现微腺瘤的患者,可采取全部或部分垂体切除术,但其缓解率低于选择性肿瘤切除术,且易并发垂体功能低下^[507]。

双侧肾上腺切除术是立即控制皮质醇增多症的有效方法,且采用微创肾上腺切除术可减少手术给患者带来的伤害,但手术会造成永久性肾上腺皮质功能减退,需终身使用糖皮质激素和盐皮质激素替代治疗^[507]。

异位ACTH分泌瘤种类很多,其治疗取决于对肿瘤的鉴别、定位及分类。手术效果最好。肿瘤

已转移或隐匿性肿瘤等情况除外。

(2) 非ACTH依赖性库欣综合征的治疗^[507]:

①肾上腺皮质癌:有明显皮质醇增多症(24小时尿游离皮质醇 $> 1000 \mu\text{g}$)的患者和影像学显示最大浸润直径 $> 6 \text{ cm}$ 的患者应考虑肾上腺皮质癌。应争取早期诊断,早期手术切除,未转移者肿瘤切除后预后较好,但如已有远处转移者,手术切除原发肿瘤后应加用放疗和(或)化疗。血浆皮质醇水平仍升高者需配合阻滞肾上腺皮质激素合成的药物,如米托坦等治疗。②肾上腺腺瘤:手术切除肿瘤效果好,通常借助于腹腔镜,尽可能保留腺瘤外其他正常肾上腺组织,肾上腺皮质腺瘤常为单侧,故手术后复发者罕见,但可出现一过性肾上腺皮质功能减退,需及时补充糖皮质激素。HPA的恢复需4~18个月,早晨8点血浆皮质醇水平达到或超过 $10 \mu\text{g/dl}$ 时可停用激素。

6.6.4.2 药物治疗:适用于轻症不愿手术者或作为手术、放疗后的辅助治疗。

(1) 肾上腺靶向治疗^[507-511]:①类固醇合成抑制剂:可抑制皮质醇合成,但对肿瘤无直接治疗作用,也不能恢复HPA的正常功能。甲吡酮和酮康唑的疗效和耐受性较好,故较常用;酮康唑可轻度短暂升高肝酶水平及可致男性性功能减退,甲吡酮可致女性多毛,故男性可选用甲吡酮,女性宜选用酮康唑。米托坦有特异的抗肾上腺作用,能够长期有效控制大多数ACTH依赖性库欣综合征患者的症状,但药物起效慢,有消化和神经系统不良反应,须严密监测药物浓度。②糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮:有拮抗肾上腺糖皮质激素的作用和抑制21-羟化酶的活性,适用于无法手术的患者以缓解库欣综合征的精神神经症状;每日剂量为5~22 mg/kg,长期应用可致血浆ACTH水平升高,少数患者发生类Addison病样改变,男性患者出现阳痿、乳腺增生。

(2) 垂体神经递质类药物^[507]:可影响下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素或ACTH合成和释放的药物包括赛庚啶、溴隐亭、生长抑素及丙戊酸等。赛庚啶可抑制ACTH的分泌,因疗效缓慢,停药后复发率高,不适于需迅速控制高皮质醇血症或长

期治疗的患者。在>75%的垂体ACTH腺瘤中有多巴胺D₂受体的表达,但溴隐亭仅对少数患者有效,溴隐亭常见的不良反应为恶心、直立性低血压。奥曲肽等可抑制ACTH合成,但研究发现,ACTH瘤表达生长抑素sst1、sst2及sst5亚型,其中以sst5亚型占优势,而已上市的生长抑素类似物主要是选择性sst2配体,对抑制库欣病的肿瘤生长无效。丙戊酸可通过阻断下丘脑γ-氨基丁酸再摄取,抑制促肾上腺皮质激素释放而降低ACTH,短期静脉滴注虽可抑制ACTH释放,但长期治疗却不能使血皮质醇维持正常。

(3) 高血压治疗:库欣综合征患者中高血压较常见,多为轻中度高血压,少数也可高达200/120 mmHg以上,血压波动较嗜铬细胞瘤小,如库欣综合征得不到及时治疗,高血压引起的心血管损害和相关疾病(如心肌梗死、心律失常及脑血管事件)是导致患者死亡的重要原因。

库欣综合征药物治疗及不良反应见表46。

表46 库欣综合征药物治疗及不良反应

中文通用药名	剂量	不良反应	参考文献
甲吡酮	每次0.2 g, bid。可根据病情调整用量为1 g/次, qid	可致女性多毛等	508
酮康唑	0.2~1 g/d, 由小剂量开始, 分4~6次口服	可轻度短暂升高肝酶水平及可致男性性功能减退等	509
米托坦	4~10 g/d, tid~qid, 数周至数月后改为维持量, 约2~4 g	胃肠道不适、头晕、头痛、皮疹等	510
米非司酮	5~22 mg/(kg·d)	少数患者发生类Addison病样改变, 男性患者出现阳痿、乳腺增生	511

注:药物治疗适用于轻症不愿手术者,或作为手术、放疗后的辅助治疗

库欣综合征患者的高血压主要与水盐代谢紊乱、钠水潴留有关,此外,发病机制还包括皮质醇促进血管紧张素原的形成,血管对儿茶酚胺的反应增加等。皮质醇本身具有较弱的潴钠排钾作用。库欣综合征患者因长期持续的高皮质醇血症使电解质紊乱表现明显,且ACTH依赖性库欣综合征患者肾上腺皮质不仅分泌过多的皮质醇,还分泌作用较强的盐皮质激素,如去氧皮质酮、皮质酮及18-羟去氧皮质酮,使水电解质代谢紊乱加重,主要表现

为肾小管对钠的重吸收增加,造成血容量增加、水肿及高血压。在各种病因的库欣综合征中,异位ACTH综合征的水电解质代谢紊乱最严重,库欣病次之,肾上腺腺瘤最轻。

与库欣综合征相关的高血压在手术治愈前应予以治疗。用于治疗原醛的螺内酯剂量可以有效逆转低钾血症,二线治疗药物包括噻嗪类利尿剂、β受体阻滞剂、ACEI及CCB。与皮质醇增多症相关的高血压多于术后几周内消失,可逐渐减少或停用抗高血压药。

6.7 难治性高血压

6.7.1 概述 难治性高血压是指在改善生活方式的基础上,使用足够剂量且合理搭配的3种或3种以上抗高血压药物(包括利尿剂),血压仍不能控制为<140/90 mmHg,或服用4种或4种以上降压药物血压才能有效控制。对于高血压合并糖尿病和肾脏病(肌酐>1.5 mg/dl或24小时尿蛋白排泄量>300 mg)未能降至<130/80 mmHg;对于老年单纯性收缩期高血压患者,其收缩压仍未降至160 mmHg以下者^[152,512,513]。

难治性高血压的治疗原则:在正确测量血压的前提下,认真分析患者是否存在降压治疗的依从性差、生活方式不健康、药物治疗是否合理及是否存在继发性高血压病因,排除上述影响因素,再次调整治疗方案和降压药物剂量;如患者血压仍不能控制至目标水平,应推荐患者至高血压专科就诊^[152,513]。

6.7.2 降压药物选择 难治性高血压药物治疗的成功与否很大程度上取决于影响因素的纠正程度^[514-517]及降压药物正确和积极的应用,有效的血压控制必须建立在对临床资料充分评估、对难治性高血压的病因进行积极而全面干预的基础上。

(1) 强调利尿剂的应用:研究证实难治性高血压患者通常存在不同程度的容量负荷过重,由此可导致降压治疗的抵抗,部分患者血压难以控制是由于未使用利尿剂或利尿剂用量不足。因此,为达到最大限度的血压控制,增加利尿剂的应用是非常必要的。故推荐在充分评估患者肾功能的前提下,对于血压控制不良的患者应常规应用利尿剂,增加原

有利尿剂的剂量或更换利尿剂,力求降压达标;对于肾功能正常患者可首选噻嗪类利尿剂,氯噻酮的降压反应及稳定性优于氢氯噻嗪^[518,519]。

(2) 强调联合用药:联合使用多种不同机制的降压药物可有效控制血压^[512,513]。虽然尚少有资料评估3种或3种以上降压药物联合使用的有效性,但三联降压方案,如ACEI/ARB+CCB+利尿剂,临床观察降压疗效和耐受性均较好;非二氢吡啶类CCB+β受体阻滞剂+袢利尿剂可拮抗前者引起的反射性心率加快及钠水潴留的不良反应。可以在固定复方制剂的基础上再联合其他种类降压药物。需要特别强调联合3种及以上的降压药物应注意个体化治疗原则^[152,512]。

(3) 适当选择醛固酮受体拮抗剂:循证医学研究显示,使用醛固酮受体拮抗剂如螺内酯治疗难治性高血压,可有效降低收缩压和舒张压,减少心血管事件^[65]。螺内酯单用或联合噻嗪类利尿剂可有效降低容量依赖性的高血压。

难治性高血压药物治疗推荐见表47。

表47 难治性高血压药物治疗推荐

药物种类	推荐等级	证据质量
ARB/ACEI+CCB+利尿剂(A+C+D)	II a	C
心率增快: (A+C+D)+β受体阻滞剂	I	C
心率偏慢: (A+C+D)+α受体阻滞剂	I	C
(A+C+D)+醛固酮受体拮抗剂	II a	B
(A+C+D)+中枢性降压药	I	C

注:ARB:血管紧张素II受体拮抗剂;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;CCB:钙通道阻滞剂

6.7.3 近年随着对高血压病因认识的深入和临床诊断技术的提高,继发性高血压的检出比例已远远超出了我们的预想^[520,521]。继发性高血压患者的血压往往难以控制,又常伴随多种合并症,易造成更严重的心血管损害;同时病因复杂多样、涉及多个系统,又缺乏特异性,要求临床医生熟悉常见继发性高血压的临床表现并注意识别;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)、肾上腺疾病、肾脏和肾血管疾病以及精神心理疾病是继发性高血压最主要的原因;对高血压,尤其是难治性或难以控制的高血压,应注意排查继发性高血压的可能性。应从病史、体格检查及一般

实验室检查入手,进行初步排查,血常规、尿常规、血脂、血糖、电解质、肾功能、眼底、24小时动态血压、心电图、双肾B超等最基本的实验室检查可提供绝大多数继发性高血压的线索,应细心分析和思索,对有继发性高血压线索的患者,应有的放矢地进一步进行专科检查,以明确继发性高血压的病因^[522]。由于部分继发性高血压的专科检查对实验室的条件要求较高,对于高度怀疑的患者应及时转往上级有条件的医院以明确病因并制订相应的治疗方案。病因明确的继发性高血压,部分患者去除病因后血压可恢复至正常水平,部分患者则需持续的病因治疗,针对病因的治疗可极大地提高高血压的治愈率和控制率,避免靶器官损害,改善患者的生活质量。

6.8 阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压

6.8.1 概述 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是最重要的继发性高血压原因^[523,524]。由于上气道和下气道的阻力增加^[525-527],睡眠期间咽部肌肉塌陷,反复出现呼吸暂停或口鼻气流量明显减少(口鼻气流中断≥10秒或口鼻气流量减少≥50%,并伴血氧饱和度下降≥4%),主要临床表现为睡眠时打鼾、频繁的呼吸中断以及白天嗜睡和精神恍惚。

OSAS导致血压升高的机制不清,多认为是睡眠分裂、呼吸暂停期间胸内压升高所致的机械效应、交感神经系统活动增强、血浆儿茶酚胺水平增加及低氧血症刺激血管内皮细胞释放内皮素等因素共同作用的结果^[528-530]。对于确定的OSAS合并高血压的患者应予以积极治疗,治疗原则为改善和纠正因睡眠呼吸暂停所致的间歇性低氧血症和高碳酸血症,有效控制血压,减少心脑血管事件发生,提高患者生活质量。治疗包括改变生活方式、口腔矫治器、五官科手术及持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP),其中CPAP是目前治疗OSAS首选和最有效的方法。

6.8.2 降压药物选择 CPAP是有症状的OSAS患者最有效的治疗方法^[531,532],但其对降压的治疗效果众说纷纭,仍存在较大争议,似乎单纯CPAP治疗不足以控制血压,必须联合降压药物治疗。但有

关睡眠呼吸暂停相关性高血压降压药物选择的研究证据不足。仅有一些规模小、样本量少、统计力度不强的横向和纵向研究比较了不同种类抗高血压药对这一人群的治疗作用^[533-535]。现归纳如下：

(1) ACEI：有小样本的研究结果显示：西拉普利可降低 OSAS 合并高血压患者的诊室血压和动态血压，尤其对夜间血压有较好的效果，能够降低快速动眼期（rapid eye movement, REM）和非快速动眼期（non-rapid eye movement, NREM）平均动脉压，但心率无明显变化，同时可减少呼吸紊乱指数，是较理想的降压药物。

(2) ARB：仅有 23 例 OSAS 合并高血压患者的 CPAP 和缬沙坦随机交叉试验结果显示，缬沙坦较 CPAP 降压效果更明显，CPAP 联合缬沙坦的降压效果更显著。另有研究结果显示缬沙坦对 OSAS 合并高血压的收缩压和舒张压均有作用。

(3) β 受体阻滞剂：研究发现，阿替洛尔可有效降低 OSAS 合并高血压患者的舒张压，且较氨氯地平、依那普利、氯沙坦更为有效地降低平均夜间收缩压和舒张压。美托洛尔、奈必洛尔、比索洛尔对 OSAS 合并高血压的显著降压作用能明显减慢心率。

(4) CCB：对 11 例 OSAS 合并高血压患者服用硝苯地平和卡维地洛的前瞻性随机交叉试验结果显示，硝苯地平对血压和平均睡眠收缩压的降压作用均大于卡维地洛。研究结果显示，阿替洛尔、氨氯地平、依那普利、氯沙坦均能够降低 OSAS 合并高血压患者的血压，但无显著的证据表明上述药物对呼吸暂停低通气指数（apneahypopneaindex, AHI）有影响。

(5) 利尿剂：重度 OSAS 合并高血压患者在原有降压药物的基础上加用螺内酯、依普利酮均可进一步降低血压，同时能够降低 OSAS 的严重程度。螺内酯+美托拉宗可使 AHI 和血压成比例降低，同时可减少 OSAS 合并高血压患者流体移位。一项荟萃分析结果显示：降压药物治疗可在一定程度上缓解 OSAS 的严重程度，其中利尿剂的效果更明显。

OSAS 合并高血压的时间药物治疗学针对早晨

服药、傍晚服药、早晚服药的降压效果哪种更好，并无一致的结论，较多学者倾向于傍晚一次给药，但仍需更多的临床试验来验证。

OSAS 相关性高血压药物治疗推荐见表 48。

表 48 OSAS 相关性高血压药物治疗推荐

药物种类	推荐等级	证据质量
ARB	II a	C
ACEI	II a	C
CCB	II a	C
β 受体阻滞剂	II a	C
利尿剂	II a	C
中枢性降压药	III	C

注：OSAS：阻塞性睡眠呼吸暂停综合征；ARB：血管紧张素 II 受体拮抗剂；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；CCB：钙通道阻滞剂

6.8.3 药物使用注意事项

(1) OSAS 患者睡眠时经常发生心动过缓甚至心搏骤停，故选择可导致心率减慢和心脏传导阻滞作用的降压药物时须慎重。

(2) 可乐定这一类中枢性降压药可加重睡眠呼吸紊乱，研究证据较少，暂不宜选用。

(3) OSAS 患者普遍存在高血红蛋白和高黏血症，选用利尿剂时应谨慎，建议小剂量，并联合阿司匹林使用。

(4) 在选择降压药物时应注意选择不具有镇静作用的药物，以免加重 OSAS。

6.9 肾血管性高血压

6.9.1 定义与病因 肾血管性高血压是指由肾动脉狭窄造成的肾脏血流减少而导致的血压升高，所谓的肾动脉狭窄是指单侧或双侧肾动脉及其分支狭窄，直径减少 > 50% 和（或）狭窄两端收缩期峰值压差 > 20 mmHg。肾血管性高血压的患病率占高血压人群的 1% ~ 5%，在继发性高血压人群中可达 20%^[536-538]。

中国医学科学院阜外医院经过 15 年对 2047 例肾血管性高血压患者的病因分析发现，81.5% 的患者为肾动脉粥样硬化、12.7% 为大动脉炎、4.2% 为纤维肌性结构发育不良，其他（1.6%）为少见病因^[539]，如肾动脉血栓、粥样斑块栓塞、肾动脉夹层、肾动脉血管炎、肾动脉创伤、神经纤维瘤病、血栓闭塞性脉管炎（Buerger 病）、硬皮病、外源性压迫等。

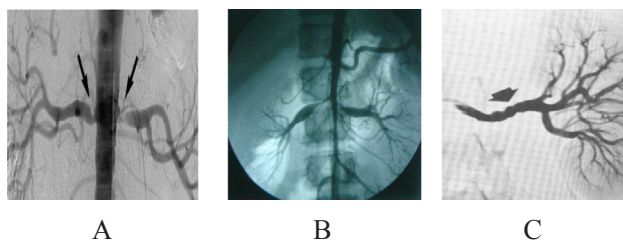


图3 最常见的三种引起肾动脉狭窄疾病的影像特点

注：A：动脉粥样硬化；B：大动脉炎；C：纤维肌性结构发育不良

6.9.2 诊断 当患者具有下述一项或多项临床特点时需高度警惕肾血管性高血压：①高血压发病年龄 < 30 岁或 > 55 岁；②合并低钾的高血压；③腹部血管杂音；④急进性高血压，既往血压可控制，突然恶化、血压难以控制；⑤难治性高血压；⑥恶性高血压，患者病情难以解释的突然加重或出现一过性肺水肿；⑦难以解释的肾萎缩或两肾大小相差 > 1.5 cm或肾功能不全；⑧给予ACEI/ARB容易出现血肌酐水平明显升高；⑨伴有全身动脉明显硬化者。

具备上述特点的患者需要完善肾动脉相关检查，包括肾动脉超声、肾动脉断层成像、磁共振血管成像或数字减影血管造影，其中血管造影是诊断的“金标准”。

6.9.3 药物治疗 不论何种原因肾动脉狭窄所致的高血压，均需严格控制血压，目标血压为 $140/90$ mmHg。降压药物选择需根据患者肾动脉狭窄累及范围、程度及肾功能状态而定，单侧肾动脉狭窄可以选用ACEI、ARB、CCB、 β 受体阻滞剂，利尿剂可用于双侧肾动脉狭窄患者^[544,545]。双侧严重肾动脉狭窄患者禁用ACEI或ARB，即使单侧肾动脉狭窄患者使用ACEI或ARB也应注意从小剂量开始，密切监测肾功能，根据肾功能的情况逐渐加量，当患者使用ACEI或ARB后eGFR下降超过30%或血清肌酐水平上升超过 0.5 mg/dl，应停用或减量，加用或换用其他种类的降压药物，调整后这种肾功能改变多为可逆的。

理论上肾动脉狭窄激活RAAS，RAAS抑制剂ACEI或ARB应是降压效果最好的药物，但如使用不当带来的肾功能损害也最令人顾虑，所以临床上将ACEI或ARB列为双侧肾动脉狭窄患者的禁

忌证是有道理的。但是目前临床采取“一刀切”的措施有待商榷，已有研究关注包括双侧肾动脉狭窄在内的绝大多数患者可耐受ACEI或ARB类药物，长时间使用不仅能够有效降低血压，而且也降低了主要复合终点事件（死亡、心肌梗死及卒中）的风险^[542-544]。因此，建议在临床中进一步探索双侧肾动脉狭窄患者如何使用ACEI或ARB。

肾血管性高血压的药物治疗推荐见表49。

表49 肾血管性高血压药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
单侧肾动脉狭窄导致的肾血管性高血压，建议选用ACEI、ARB、CCB、 β 受体阻滞剂	I	A	544-547
双侧肾动脉狭窄导致的肾血管性高血压，建议选用CCB、 β 受体阻滞剂	I	C	540, 541
双侧肾动脉狭窄引起的肾血管性高血压，CCB和 β 受体阻滞剂控制血压不达标可加用利尿剂	I	C	540, 541
双侧肾动脉狭窄或单侧肾动脉狭窄导致的肾血管性高血压，慎用或禁用ACEI或ARB	II b	B	542-549

注：ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素II受体拮抗剂；CCB：钙通道阻滞剂

(1) 动脉粥样硬化所致的肾动脉狭窄：除降压治疗同前外，他汀类药物降脂治疗是基础，对于无禁忌证或特殊原因的患者应给予他汀类药物降脂治疗，降脂目标为 $LDL-C < 2.6$ mmol/L，患者 $LDL-C$ 达标后他汀类药物长期维持。抗血小板治疗也是治疗常规，对于拟行肾动脉介入治疗的患者一般情况下需采取双联抗血小板治疗3~6个月，其后阿司匹林或氯吡格雷长期维持^[541,550]。

(2) 大动脉炎累及肾动脉狭窄：在炎症活动期，糖皮质激素是核心治疗药物，降压药物选择同前。长期给予激素治疗可以减轻肾动脉狭窄，有助于缓解高血压，激素的使用可以依据2011年中华医学会风湿病学分会制定的《大动脉炎诊断及治疗指南》^[551]，活动期一般泼尼松每日 1 mg/kg，维持3~4周后逐渐减量，每10~15天减少总量的5%~10%，通常以红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）和C反应蛋白（C reactive protein, CRP）下降趋于正常为减量的指标，剂量减至每日 $5\sim 10$ mg时应长期维持一段时间。

众所周知，激素的不良反应如库欣综合征、感

染、高血压、糖尿病、精神症状、胃肠道出血、骨质疏松等比较令人顾虑,中国医学科学院阜外医院推荐减量使用激素治疗大动脉炎方案^[552]:首先常规应用泼尼松 0.5 mg/kg,早晨顿服,维持 3~4 周后逐渐减量,每月减少 5 mg,减量后 1 周再查 ESR 和 CRP,如能维持在正常范围,表明减量有效,如有明显上升,则需恢复至减量前水平。剂量减至每日约 10 mg 时,应维持 3~6 个月,甚至数年,如病变无活动证据,方可尝试停药。如常规剂量泼尼松无效,改用每日 1 mg/kg。危重者可大剂量甲基泼尼松龙静脉冲击治疗。

当常规激素治疗反应不佳或复发时可加用免疫抑制剂,能够增强抗炎疗效,最常用的免疫抑制剂为环磷酰胺、硫唑嘌呤及甲氨蝶呤等,新一代的免疫抑制剂如环孢霉素 A、霉酚酸酯、来氟米特及肿瘤坏死因子拮抗剂英利昔单抗等生物制剂的疗效有待进一步证实。注意在使用免疫抑制剂过程中应注意定期查血常规、尿常规及肝肾功能,防止发生不良反应。大动脉炎累及肾动脉狭窄的患者非炎症活动期拟行肾动脉介入治疗时,一般建议使用一种抗血小板药物如阿司匹林治疗即可。

(3) 纤维肌性结构发育不良引起的肾血管狭窄:降压药物使用方法同前,因为该病本质上是一种非动脉粥样硬化性、非炎症性动脉壁结构疾病,他汀类药物使用需要根据患者的血脂水平而定,而糖皮质激素目前尚无使用的证据,对于拟行介入治疗的患者可予一种抗血小板药物如阿司匹林治疗。

6.9.4 其他治疗

(1) 介入治疗:通过经皮穿刺腔内介入治疗技术达到缓解肾动脉狭窄的目的,包括肾动脉球囊扩张成形和支架置入治疗,具体采取何种介入治疗方式,需根据肾动脉狭窄的病因、解剖特点及介入操作的具体过程而定。一般情况下,动脉粥样硬化肾动脉狭窄患者采取球囊扩张成形+支架置入治疗;大动脉炎累及肾动脉的患者,在炎症不活动且稳定 2 个月以上,可给予球囊扩张成形治疗,尽量不使用支架置入,除非合并肾动脉夹层或难以恢复有效血流;而肾动脉纤维肌性结构发育不良的介入治疗也是以球囊扩张成形为主,尽量不置入支架。

(2) 外科手术治疗:对于肾动脉狭窄需要血运重建的患者,如果肾动脉解剖学特征不适合行血管介入治疗或介入治疗失败或发生严重并发症者,可予外科手术治疗,包括动脉重建手术和肾切除手术。

6.10 焦虑合并高血压

6.10.1 概述 随着人们生活节奏的加快、职业竞争的加剧以及社会角色的日趋复杂,越来越多的人可能出现紧张不安、心神不宁或恐惧等情绪体验,可伴睡眠障碍,称之为焦虑^[553,554]。焦虑是人体的一种生理性防御反应,然而持续发生且与处境不符合时就形成病理性反应,即焦虑状态或焦虑症^[553],包括急性焦虑(惊恐发作)和慢性焦虑(广泛性焦虑)两种临床相,常伴有头晕、胸闷、心悸、呼吸困难、口干、尿频尿急、出汗、震颤及运动性不安等。研究证实,焦虑与高血压存在紧密联系,而且其发生率具有异质性,如:焦虑在中国高血压患者中的发生率为 11.6%~38.5%^[555,556],在美国高血压患者中为 4.3%^[557],而在加纳高血压患者中高达 56.0%^[558]。研究还证实焦虑是高血压的独立危险因素之一,可增加高血压患者的心血管病死亡率^[559-561]。理论上讲,医学模式已由生物医学模式转变为生物-心理-社会综合医学模式,但在临床实践中,医疗工作者常常仅将以躯体症状为主诉的高血压患者作为一个生物体进行诊治,而忽视其因心身反应和社会角色而存在的心理障碍,从而导致焦虑的高漏诊率和低知晓率、低诊断率及低治疗率。

6.10.2 焦虑与高血压的相互影响机制 来自动物实验和临床研究的证据表明,焦虑与高血压存在紧密联系,互为因果,相互影响并形成恶性循环。一方面,焦虑与心血管危险因素的形成有关,如吸烟、过度饮酒及运动减少等,降低医疗依从性和信任度,引发 HPA 和自主神经功能紊乱,形成血管舒张与收缩因子表达失衡、内皮功能障碍、RAAS 激活和容量负荷过重等,从而启动或恶化高血压的病理生理过程。另一方面,高血压能够使患者(尤其是年轻患者)产生紧张不安、过分担心及烦躁易怒,而且随着病程的延长和疾病认知与适应不足,会加重病情;高血压还能够导致脑血管痉挛、变性及动脉硬化,促进脑供血不足和脑梗死的发生,导致脑递

质的变化，形成或恶化焦虑。

6.10.3 焦虑合并高血压的识别与评价 除传统病因外，焦虑能够引起高血压，如白大衣性高血压和应激性高血压，也能够导致难治性高血压^[562]。研究证实，焦虑能够改变血压的昼夜节律，形成夜间性高血压和清晨性高血压。因而，应重视动态血压监测在焦虑合并高血压中的评价作用^[563]。焦虑也可以是高血压病程的一部分，表现为情感症状、躯体症状及运动症状等。推荐采用“90秒4问题询问法”快速筛查焦虑症状（表50）^[553]，在快速筛查阳性的患者中，建议至精神专科进一步进行心理量表评分，常用的心理量表包括焦虑自评量表、广泛性焦虑量表（GAD-7量表）、汉密尔顿焦虑量表、躯体化症状自评量表、患者健康问卷焦虑及抑郁量表等。值得注意的是，心理量表评分仅是焦虑诊断的依据之一，并不能根据该评分高即诊断为焦虑，需结合精神症状的识别才能诊断。

表50 “90秒4问题询问法”快速筛查焦虑症状

问题	阳性
你认为你是一个容易焦虑或紧张的人吗？	是（了解是否有焦虑性人格或特质）
最近一段时间，你是否比平时更感到焦虑或忐忑不安？	是（了解是否有广泛性焦虑）
是否有一些特殊场合或情景更容易使你紧张、焦虑？	是（了解是否有恐惧）
你曾经有过惊恐发作吗，即突然发生的强烈不适感或心慌、眩晕、感到憋气或呼吸困难等症状？	有（了解是否有惊恐）

注：如果回答阳性有2项或以上，则需进一步作精神检查

6.10.4 焦虑合并高血压的药物选择 尽管国内外指南均未对高血压合并焦虑的药物进行治疗明确推荐，但高血压合并焦虑的治疗应遵循“病因优先”的基本原则，强调对焦虑的心理与药物干预的重要性，选择抗焦虑药物和降压药物的合理组合，实现控制高血压心身疾病的目标。特别强调焦虑一旦诊断，建议患者尽早至精神专科就诊和治疗。

6.10.4.1 焦虑相关性高血压：即焦虑状态或焦虑症患者在缺乏高血压家族史、传统危险因素及继发躯体疾病因素时发生的高血压。这类患者应进行抗焦虑的心理干预和药物治疗等，甚至以降血压药物进行辅助。心理治疗是焦虑治疗的基础措施，可作为焦虑合并高血压的初始和维持策略，包括支持心理

治疗、认知行为治疗、人际关系治疗、精神动力学心理治疗、生物反馈治疗、家庭治疗等。同时，心内科医生应向患者进行健康宣教，构建医患治疗联盟，进行精神科医生会诊或转诊。

心血管科患者抗抑郁焦虑药物的选择主要包括下述几类^[553,564]：苯二氮草类药物、单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药及四环类抗抑郁药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI）、5-羟色胺受体拮抗和再摄取抑制剂（SARI）、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI）、去甲肾上腺素及特异性5-羟色胺能抗抑郁药（noradrenaline and specific serotonin antidepressant, NaSSA）、多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、氟哌噻吨美利曲辛复合制剂等。

各国焦虑指南均以循证医学为依托，其中证据最多的是SSRI^[553,564-566]，包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林及西酞普兰等，是目前治疗焦虑、抑郁障碍的一线用药，研究认为该类药物用于心血管病患者相对安全（II a）。

高血压伴抑郁及焦虑状态高血压药物治疗推荐见表51。

表51 高血压伴抑郁及焦虑状态高血压药物治疗推荐

推荐建议	推荐等级	证据质量	参考文献
以氟西汀、帕罗西汀、舍曲林及西酞普兰等为代表的SSRI是目前抗焦虑、抑郁的一线用药，而且在心血管病中应用相对安全	II a	C	553, 564-566
以文拉法辛、度洛西汀为代表的SNRI类药物能够增加高血压的发生风险，但具有良好的抗焦虑和抑郁效果	II a	C	553, 564, 567
ARB、ACEI及CCB可以用于有焦虑和抑郁状态的高血压患者	II b	C	568-575
亲脂性高的β受体阻滞剂不适合用于合并抑郁状态和抑郁症的高血压患者	II b	C	575-578
中枢神经抑制剂类降压药物不推荐用于合并抑郁和焦虑的高血压患者	III	C	579

注：SSRI：选择性5-羟色胺再摄取抑制剂；SNRI：5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂；ARB：血管紧张素II受体拮抗剂；ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；CCB：钙通道阻滞剂

焦虑合并高血压的药物治疗注意事项：

(1) 苯二氮草类药物是经典的广泛应用的抗焦虑用药，但长期应用会产生依赖性。氟哌噻吨美利曲辛是一种含有神经松弛剂和抗抑郁剂的复方制剂，适用于轻中度焦虑患者，但禁用于心肌梗死急

性期、循环衰竭、房室传导阻滞、未经治疗的闭角型青光眼等。

(2) 以曲唑酮为代表 SARI 可用于轻中度抑郁或焦虑合并失眠者, 但可导致体位性低血压, 建议睡前应用(II b)。以文拉法辛、度洛西汀为代表的 SNRI 能够增加高血压的发生风险, 但其具有较好的抗焦虑和抑郁效果(II a)^[553,564,567]。以丁螺环酮和坦度螺酮为代表的多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂能够抗焦虑, 可作为高血压伴焦虑患者的用药, 然而其对其他心血管病的安全性尚不明确(II b)。单胺氧化酶抑制剂、三环类和四环类抗抑郁药因不良反应多和升高血压作用, 目前已不作为抗抑郁和焦虑的一线用药, 同时也不推荐用于高血压合并焦虑患者^[120](III)。

(3) 抗焦虑药物应用原则: 应由小剂量开始逐渐增加剂量, 一般由 1/4 ~ 1/2 剂量开始; SSRI 治疗早期可联合苯二氮草类药物, 有助于快速控制焦虑, 改善睡眠和提高患者的依从性, 但时间一般在 4 周以内; 尽管抗焦虑药物目前没有明确的服药时程推荐, 但一般应在 3 个月以上; 优先选择安全性高且疗效确切的抗焦虑药物, 如 SSRI、SNRI、NaSSA、选择性 5-HT_{1A} 受体激动剂以及其他药物(氟哌噻吨美利曲辛等)^[553,564]。SNRI(如文拉法辛和度洛西汀) 尽管能够增加高血压的发生风险, 但因其具有良好的抗焦虑和抑郁作用而用于焦虑合并高血压的治疗(II a)^[564]。焦虑所致的高血压在抗焦虑治疗后一般血压降至正常范围内, 当血压不能降至正常范围, 则可以进行降压药物辅助治疗。现有的关于在高血压患者中应用抗焦虑药物的循证学证据较少, 有待进一步的大规模临床研究提供证据。

6.10.4.2 高血压合并焦虑: 即高血压患者出现焦虑状态或焦虑症。推荐在生活方式干预基础上进行降压药物治疗, 并辅以抗焦虑的心理与药物治疗。研究发现 RAAS 激活在高血压合并焦虑发病中发挥重要作用, 因而针对 RAAS 抑制剂, 如 ACEI、ARB 及醛固酮受体拮抗剂, 对高血压合并焦虑患者有效^[568-571]。尽管如此, ACEI、ARB 及醛固酮受体拮抗剂作为高血压合并焦虑的首选药物仍有待进一步的大型临床试验验证。 β 受体阻滞剂能够拮

抗外周交感神经活性, 但有研究证实脂溶性 β 受体阻滞剂能够增加焦虑症的发生风险。而且 CCB 和噻嗪类利尿剂缺乏在高血压合并焦虑中应用的临床数据, 但考虑 CCB 具有良好的降压作用而以 II b 类推荐应用。适用于焦虑相关性高血压的抗焦虑干预(包括心理干预和药物治疗), 同样也适用于高血压合并焦虑治疗, 并且可以减少降压药物的使用剂量, 增强降压效果, 提高患者生活质量, 改善预后。因此, 应谨慎选择高血压合并焦虑的治疗药物, 合理搭配, 最大限度地发挥治疗效应和减少不良反应。

7 基层高血压患者的国家基本药物应用原则

基层降压药的应用原则在整体原则上也应遵循现有中国和国际公认的高血压指南。基层高血压患者的高血压药物治疗循证研究相对较少, 依据《中国高血压防治指南 2010》及《中国高血压基层管理指南(2014 年修订版)》的建议, 结合我国基层高血压患者的具体现状, 提出如下基层高血压患者降压治疗的基本药物应用原则:

(1) 我们认为基层高血压药物应指常用的价格相对较低的降压药物, 根据国家基本药物制度, 基层高血压药物的选择应考虑安全有效、使用方便、价格合理及可持续利用的原则, 在国家基本药品目录基础上, 基层降压药物更倾向于低价格的药物。高血压治疗的根本目标是降压达标, 以期最大限度地降低心脑血管发病和死亡危险, 所以降低高血压患者血压水平较选择降压药物种类更重要, 尤其在基层, 这些药物同样可以有效防治高血压及其并发症。依据目前我国的高血压指南推荐: CCB、ACEI、ARB、利尿剂及 β 受体阻滞剂等 5 类降压药物均可以作为高血压初始和维持治疗药物, 也可以选择低剂量固定复方制剂以及其他的传统降压药物。

(2) 2013 年欧洲高血压指南指出降压获益来自于降压本身, 很大程度上不依赖于使用何种药物。在有效降压的前提下, 不同类别降压药物均有降低心血管事件风险的能力。虽然降压达标是硬道理, 但医师选择用药需充分考虑高血压治疗的长期性和基层患者的经济承受能力, 兼顾治疗药物安全有效、使用方便、价格合理, 应依据高血压合并症选择药物, 尽量选择不良反应小的药物及长效、24 小时

平稳降压的药物;可以根据危险分层选择单药或联合药物治疗,联合用药应根据合并症合理选择。推荐CCB、利尿剂、ARB、ACEI及 β 受体阻滞剂的单药或联合使用,最佳的联合推荐包括:CCB+利尿剂、CCB+ACEI/ARB、ACEI/ARB+利尿剂、CCB+ β 受体阻滞剂。

(3)当出现高血压相关并发症或伴随其他疾病时,不同类别的降压药物各具优势。基层降压治疗也遵循同样的原则,如:①二氢吡啶类CCB绝对禁忌证很少,降压作用强,对糖脂代谢无不良影响;可显著减少卒中事件,适用于大多数类型的高血压,尤其适用于老年高血压、单纯收缩期高血压、稳定型心绞痛、冠状动脉或颈动脉粥样硬化、周围血管病患者,可单药或与其他4类药物联用;②ACEI和ARB靶器官保护作用确切,对糖脂代谢无不良影响,适用于1~2级高血压,尤其对于合并慢性心力衰竭、心肌梗死后、心功能不全、心房颤动预防、糖尿病肾病、非糖尿病肾病、代谢综合征、蛋白尿/微量白蛋白尿的高血压患者有益。均可与小剂量噻嗪类利尿剂或二氢吡啶类CCB联用,ARB还适用于ACEI引起咳嗽而不能耐受者;③小剂量噻嗪类利尿剂适用于1~2级高血压或卒中二级预防,也是难治性高血压的基础药物之一,尤对老年高血压、心力衰竭患者有益,可与ACEI或ARB、CCB联用;④小剂量 β 受体阻滞剂适用于合并心肌梗死后、冠心病心绞痛、快速性心律失常、慢性心力衰竭的高血压患者或心率偏快(心率 ≥ 80 次/分)的1~2级高血压患者;对心血管高危患者的猝死有预防作用。可与二氢吡啶类CCB联用;⑤固定复方制剂为常用的一类降压药物,其优点为使用方便,可改善患者依从性;⑥基层存在高盐摄入和盐敏感的高血压患者优先推荐利尿剂、CCB单药和ACEI/ARB联合利尿剂^[580]。

基层常用降压药物一览表见表52。

8 小结

高血压是一种有遗传背景的生活方式相关疾病,其高患病率和低控制率已极大地影响了人群的生活质量。合理有效地进行高血压治疗对提高血压控制率和改善高血压患者的不良预后极为重要,

表52 基层常用降压药物一览表

药物种类	中文通用药名	剂量(次)	每日服药次数
CCB	尼群地平	10~20 mg	bid
	氨氯地平	2.5~10 mg	qd
	拉西地平	4~8 mg	qd
	非洛地平缓释片	2.5~10 mg	qd
	硝苯地平片	10~20 mg	bid~tid
	硝苯地平控释片	30~60 mg	qd
	硝苯地平缓释片	20~40 mg	qd~bid
	左旋氨氯地平	2.5~5 mg	qd
ACEI	依那普利	10~20 mg	qd~bid
	卡托普利	12.5~50 mg	bid~tid
	贝那普利	1~40 mg	qd~bid
ARB	氯沙坦	25~100 mg	qd
	缬沙坦	80~320 mg	qd
	厄贝沙坦	75~150 mg	qd
	替米沙坦	20~80 mg	qd
利尿剂	氢氯噻嗪	6.25~25 mg	qd
	呋达帕胺	1.25~2.5 mg	qd
β 受体阻滞剂	阿替洛尔	12.5~25 mg	qd~bid
	美托洛尔	25~50 mg	bid
	比索洛尔	2.5~10 mg	qd~bid
固定复方制剂	复方利血平片	1~3片	bid~tid
	复方利血平氨苯蝶啶片	1~2片	qd
	珍菊降压片	1~2片	bid~tid
	氯沙坦钾/氢氯噻嗪	1片	qd
	缬沙坦/氢氯噻嗪	1片	qd
	卡托普利/氢氯噻嗪	1~2片	qd
	尼群地平/阿替洛尔	1~2片	qd~bid
	阿米洛利/氢氯噻嗪	1片	qd

注:CCB:钙通道阻滞剂;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素II受体拮抗剂

《高血压合理治疗指南》(第2版)不仅从高血压药物的分类、药理学和药效学特性、用药原则和用药规范及临床疗效诸多方面进行了描述,更为重要的是本版指南增加了药物治疗的重要循证医学推荐等级,提高了降压药物在不同类型高血压治疗中的力度。为了推动国产降压药物的合理应用,符合国家卫生计生委提出的分级诊疗策略,《高血压合理治疗指南》(第2版)中还增加国产创新药物章节,以满足降压药物在等级医院和社区基层医院的互动及规范使用;同时,还阐述了高血压合并症及特殊类型高血压的治疗原则。新版指南中在每一章均有关键列表的体现,每种治疗药物后均增加了循证证据等级推荐,使读者能够简单清晰地了解药物正确

的使用方法和推荐等级。本指南修订的目的是指导医生规范、合理地使用降压药物。当医生逐渐掌握高血压治疗的技巧,并能合理、恰当地使用降压药物,将会提高所管理的高血压患者血压达标率、改善或减轻靶器官损害、减少心血管事件,这也是我们进行指南修订的初衷。

指导委员会主任委员:霍勇 赵连友

撰写委员会主任委员:孙宁玲

撰写委员会副主任委员:(按姓氏拼音排序)

范利 高平进 李南方 李玉明 孙英贤
陶军 谢良地

撰写委员会:(按姓氏拼音排序)

蔡军 陈鲁原 陈晓平 陈源源 初少莉
范利 冯颖青 高晶 高平进 郭艺芳
何洪波 姜一农 荆珊 李华 李勇
李建平 李南方 李玉明 林金秀 刘蔚
刘越 柳鑫 卢新政 马志毅 牟建军

史田 宋雷 孙刚 孙宁玲 孙英贤
孙跃民 陶军 汪芳 王浩 王春婷
王鸿懿 王继光 王丽敏 王梦卉 王增武
吴海英 喜杨 谢良地 杨宁 杨威
尹新华 于雪芳 袁洪 曾哲淳 詹思延
张新军 张宇清 赵志刚 钟健 朱理敏
祝之明 邹玉宝

利益冲突声明

在本指南修订期间,拜耳医药保健有限公司、默克雪兰诺有限公司、华润双鹤药业股份有限公司、华润赛科药业有限责任公司、李氏大药厂(香港)有限公司、深圳信立泰药业股份有限公司、深圳奥萨医药有限公司、施慧达药业集团(吉林)、石药集团欧意药业有限公司支持了修订工作。

附录

常用降压药物相关内容列表见附表1~11。

附表1 噻嗪类利尿剂相关列表

药品名称	适应证 与用法用量	主要不良反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
氢氯噻嗪常释制剂 (Hydrochlorothiazide)	高血压(12.5~ 100 mg, qd~bid)	低氯性碱中 毒、高尿酸血 症、低钾血症、 低血压及胃肠 功能紊乱	艾迪生病患 者禁用,老 年人应慎 用,肝损害 患者避免使 用	B	61%以原型药经肾 脏排泄	与洋地黄苷类联用 可能导致洋地黄中 毒,也可能增加延 长QT间期的药物 (如阿司咪唑、特 非那定、索他洛尔) 引起心律失常的危 险	宜早晨服药,对高 血压的治疗剂量低 于对水肿的治疗剂 量
苄氟噻嗪常释制剂 (Bendroflumethiazide)	高血压(2.5 ~20 mg, qd~bid)	心律失常和胃 肠道反应	无尿症或对 氢氯噻嗪、 磺胺类药物 过敏者禁用	C	绝大部分经肾脏排 泄(30%原型药), 少量由胆汁排泄	与氟卡尼联用时可 引起电解质失衡和 心脏毒性;与洋地 黄苷类联用可能导 致洋地黄中毒	一般用于水肿;用 于高血压时,一般 均与氯苯蝶啶同时 使用
吲达帕胺常释制剂 (Indapamide) (纳催离,寿比山, 伊特安)	高血压 (2.5 mg, qd)	粒细胞缺乏 症、再生障碍 性贫血	无尿症或对 吲达帕胺或 其他磺胺类 药物过敏者 禁用	B	主要经肝脏代谢, 60%~70%经肾脏 代谢,5%~7%以 原型药排泄,16% ~23%经粪便排泄	与 α 受体阻滞剂或 ACEI联用时可发 生低血压;与非甾 体抗炎药联用时 加重肾毒性;与洋 地黄苷类联用可能 导致洋地黄中毒	服药期间避免饮 酒,不宜突然停药

续 附表 1

药品名称	适应证 与用法用量	主要不良反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
吲达帕胺缓释制剂 (Indapamide sustained release) (纳催离缓释,悦南珊)	高血压(1.5 ~2.5 mg, qd)	肝功能衰竭患 者可能引发肝 性脑病、电解 质紊乱	对磺胺类药 物过敏、严 重肾衰竭、 肝性脑病者 禁用	C	主要以非活性代谢 物的形式经尿液(达 到给药剂量的70%) 和粪便(22%)排 泄	在无钠饮食时,会 增加血锂浓度,与 I a类或III类抗心 律失常药联用会引 起扭转性室速,非 甾体抗炎药会降低 吲达帕胺抗高血压 的作用;与洋地黄 苷类联用可能导致 洋地黄中毒	宜早晨服用,整片 吞服且不要嚼碎, 加大剂量并不能提 高吲达帕胺的抗高 血压疗效,只能增 强利尿作用
氯噻酮常释制剂 (Chlorthalidone)	高血压(25~ 100 mg, qd)	高尿酸血症、 心律失常、淤 胆型黄疸综合 征	对氯噻酮或 其他磺胺类 药物过敏者 禁用	B	主要以原型药经肾 脏排泄	与洋地黄苷类联用 可导致洋地黄中 毒;与索他洛尔联 用可引起心脏毒性	宜清晨随餐服用, 服药期间避免饮酒

注:* : 此处特殊人群主要指妊娠期女性, 并采用妊娠期用药FDA 五级分类法分类; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂

附表 2 保钾利尿剂相关列表

药品名称	适应证 与用法用量	主要不良反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
阿米洛利常释制剂 (Amiloride)	高血压(2.5 mg, qd ~ bid)	高钾血症、头 痛、头晕、过 敏反应主要表 现为皮疹甚至 呼吸困难	严重肾功能 减退或高钾 血症者禁 用, 运动员 慎用	B	不经肝脏代谢, 40% 在72小时内随粪便 排泄, 50%以原型 药经尿液排泄	非甾体抗炎药尤其 是吲哚美辛会降低 本药的利尿作用, 且联用时肾毒性增 加, 不宜与其他保 钾利尿剂或钾盐联 用	如每日给药1次, 应 于早晨给药, 进食时 或餐后服药, 不宜突 然停药, 服药期间避 免饮酒, 逐渐改变体 位, 降低体位性低血 压的发生风险

注:* : 此处特殊人群主要指妊娠期女性, 并采用妊娠期用药FDA 五级分类法分类

附表 3 袢利尿剂相关列表

药品名称	适应证 与用法用量	主要不良反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
呋塞米常释制剂 (Furosemide)	高血压(起始 剂量为20~ 80 mg, bid)	水和电解质紊 乱(包括低钠、 低钾、碱中毒)	肾衰竭或肝昏 迷伴肾衰竭者 禁用, 前列腺 肥大或排尿功 能受损者慎用	C	10%经肝脏代谢, 60%~90%以原型 药经肾脏排泄, 7% ~9%经粪便排泄, 6%~9%经胆汁 排泄	呋塞米能够增加头 孢菌素类抗生素的 肾毒性、氨基糖苷 类抗生素和其他耳 毒性药物的耳毒性	可单独使用或联用 其他抗高血压药治 疗高血压, 服药期 间避免饮酒, 宜与 含钾制剂联用补钾
托拉塞米 (Torsemide) (伊迈格, 特苏敏, 托赛)	高血压(2.5~ 5 mg, qd, 服 药4~6周内 降压效果不理 想, 剂量可增 至10 mg, qd)	水和电解质紊 乱(包括低 钠、低钾及碱 中毒), 胃肠 不适	肾衰竭的无尿 期, 肝性昏迷 前期或昏迷, 低血压者禁用	B	肝脏代谢, 80%以 原型药及其代谢产 物经肾脏排泄	托拉塞米引起的钾 缺乏会增加强心苷 的不良反应, 可增 加抗高血压药的作 用, 减弱降糖药的 作用	治疗开始前必须纠 正排尿障碍, 长期 用药期间应定期监 测电解质(尤其是 血钾水平)、尿酸及 肌酐等指标

注:* : 此处特殊人群主要指妊娠期女性, 并采用妊娠期用药FDA 五级分类法分类

附表 4 醛固酮受体拮抗剂相关列表

药品名称	适应证 与用法用量	主要不良反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
螺内酯常释制剂 (Spironolactone) (使尔通)	高血压(20~ 80 mg, bid)	电解质紊乱、 高钾血症、代 谢性酸中毒、 粒细胞缺乏症	肾衰竭、 高血钾者 禁用	C	80%由肝脏代谢为有 活性的坎利酮, 无活 性代谢产物经肾脏和 胆道排泄, 约10%以 原型药经肾脏排泄	联用保钾利尿剂、ACEI 或ARB会增加高钾血症 的发生风险, 联用非甾体 抗炎药和环孢素可能增加 中毒性肾损害的发生风险	起效慢, 需要2~ 3天达到最大作用, 服药期间避免饮 酒, 勿与含钾制剂 联用

注:* : 此处特殊人群主要指妊娠期女性, 并采用妊娠期用药FDA 五级分类法分类; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素II受体拮抗剂

附表5 二氢吡啶类 CCB 相关列表

药品名称	适应证 与用法用量	主要不良 反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
硝苯地平常释制剂 (Nifedipine)	高血压(起始 剂量为10 mg, tid)	踝部水肿、 头痛	快速性心律失常、 心力衰竭者慎用	C	主要由肝脏代谢 (CYP3A4), 80% 经 肾脏排泄	与氯吡格雷联用会降低 抗血小板强度, 增 加血栓形成风险; 与 CYP3A4 强抑制剂联 用有低血压和心动过 缓的发生风险	普通片一般不建 议口服用于降压
硝苯地平缓释制剂 (Nifedipine sustained release) (纳欣同, 得高宁, 侏福达)	老年高血压、 单纯高血压 (10~20 mg, bid)	外周水肿、 头痛、面 部潮红	快速性心律失常、 心力衰竭、肝肾功 能不全者慎用	C	主要由肝脏代谢 (CYP3A4), 80% 经 肾脏排泄	与氯吡格雷联用会降低 抗血小板强度, 增 加血栓形成风险; 与 CYP3A4 强抑制剂联 用有低血压和心动过 缓的发生风险	低血压者应谨慎 使用, 不用于成 人急性降压, 但 可用于儿童急性 降压
硝苯地平控释制剂 (Nifedipine contro- lled release)(拜新 同, 欣然)	高血压、冠心 病(30~60 mg, qd)	水肿、头 痛	对硝苯地平过敏 者、心源性休克患 者、孕妇及哺乳期 女性禁用; 由于酶 诱导作用, 与利福 平联用时, 硝苯地 平达不到有效的血 药浓度, 因而不得 与利福平联用	C	硝苯地平绝大多数以 代谢物形式经肾脏排 泄, 另有5%~15% 经胆汁排泄至粪便 中, 尿液中仅有微量 原型药物(0.1%以 下)	硝苯地平通过位于 肠黏膜和肝脏的 CYP3A4 代谢, 已知 对此酶有抑制或促 进作用的药物均会影 响硝苯地平的首过效 (口服后)或清除	低血压及严重主 动脉瓣狭窄患 者, 当血压很低 时(收缩压≤90 mmHg)的严重低 血压)应慎用
尼群地平常释制剂 (Nitrendipine) (舒麦特)	高血压(10 mg, bid)	头痛、面 部潮红	严重主动脉狭窄者 禁用	C	主要经肝脏代谢, 80% 经肾脏排泄, 8% 经粪便排泄	与胺碘酮联用出现心 动过缓, 房室传导阻 滞风险增加	服药期间须定期 监测心电图
佩尔地平常释制剂 (Perdipine)	高血压(10 ~20 mg, bid)	外周水肿、 头痛、低 血压	严重主动脉狭窄者 禁用	C	经 CYP2C8、 CYP2D6、CYP3A4 代谢, 同时也是 CYP3A4、CYP2D6、 CYP2C8、CYP2C19 的抑制剂; 约40% 经粪便排泄, 50% 经 肾脏排泄	与环孢素联用可增加 环孢素的血药浓度; 与胺碘酮、CCB 联 用可致心动过缓和 房室传导阻滞	服药期间避免饮 酒
氨氯地平常释制剂 (Amlodipine) (络活喜, 压氏达, 安内真)	高血压(2.5~ 10 mg, qd)	外周水肿、 头痛	对二氢吡啶类 CCB 过敏者禁用	C	在肝脏中90% 转换 为无活性的代谢产 物。60% 的无活性代 谢产物经肾脏排泄, 10% 以原型药经肾脏 排泄	与克拉霉素联用会增 加氨氯地平的血药浓 度; 与辛伐他汀联用 增加肌病的发生风险	重度肝功能不全 者应缓慢增量
左旋氨氯地平常释 制剂 (Levamlodipine) (施慧达, 玄宁)	高血压(2.5~ 5 mg, qd)	水肿、头 痛	对二氢吡啶类 CCB 过敏者禁用	C	通过肝脏广泛代谢为 无活性产物, 以10% 的原型药和60% 的代 谢物经尿液排泄; 不 被血液透析清除	不影响阿托伐他汀、 地高辛、乙醇的药代 动力学; 可与噻嗪类 利尿剂、ACEI、抗 生素及口服降糖药联 用; 与西咪替丁或葡 萄柚汁联用时不改变 本品的药代动力学	可用于合并心力 衰竭的高血压患 者
拉西地平常释制剂 (Lacidipine sustained release) (乐息平, 司乐平)	高血压(2~ 4 mg, qd)	水肿、头 痛	严重主动脉狭窄者 禁用	C	全部经肝脏代谢, 70% 经粪便排泄	与胺碘酮联用出现心 动过缓, 房室传导阻 滞风险增加	对于肾损害者或 老年患者无需调 整剂量
非洛地平缓释制剂 (Felodipine sustained release) (波依定, 立方立 诺, 康宝得维, 联 环笑定)	高血压(2.5~ 10 mg, qd)	踝部水肿、 面部潮红	对二氢吡啶类 CCB 过敏者禁用, 肝功能受损、严重 肾损害者慎用	C	经 CYP3A4 代谢, 10% 经粪便排泄, 70% 经 肾脏排泄	与克拉霉素、酮康唑、 伏立康唑等肝药酶抑 制剂联用会增加氨氯 地平的药浓度	宜早晨服用, 老 年患者应减量
盐酸乐卡地平 (Lercanidipine hydrochloride) (再宁平)	高血压(10~ 20 mg, qd, 餐前15分钟 服用)	头痛、眩 晕	对二氢吡啶类 CCB 过敏者禁用	C	肝肾代谢(CYP3A4), 50% 经肾脏排泄	经 CYP3A4 代谢, 同 时服用 CYP3A4 酶抑 制剂和诱导剂会影响 乐卡地平的代谢和清 除	可以安全地与利 尿剂和 ACEI 同 时应用

续 附表5

药品名称	适应证 与用法用量	主要不良 反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
贝尼地平常释制剂 (Benidipine) (元治, 可力洛)	原发性高血压 (2 ~ 8 mg, qd)	踝部水肿、 面部潮红	心源性休克者禁用	C	经 CYP3A4 代谢, 35% 经尿液排泄, 36% 经粪便排泄	未见报道	偶可引起眩晕, 高空作业、驾驶 机动车及操作机 器工作者应予以 注意
马尼地平常释制剂 (Manidipine) (舒平喜)	高血压 (5 ~ 20 mg, qd)	踝部水肿、 面部潮红	对二氢吡啶类 CCB 过敏者禁用	C	大部分经肝脏代谢, 31.4% 经肾脏排泄, 63.3% 经粪便排泄	与 CYP3A4 强抑制剂 联用可引起该药血 浓度升高; 与胺碘 酮联用出现心动过 缓, 房室传导阻滞 风险增加	对合并慢性肾脏 病的原发性高血 压患者具有肾脏 保护作用, 对心 脏无抑制作用
西尼地平 (Cilnidipine) (久悦, 致欣, 西乐)	高血压 (5 ~ 10 mg, qd)	尿频、头 痛、头晕、 心悸失常 (ST 段降 低、T 波 逆转)	充血性心力衰竭和 肝肾功能不全者慎 用	C	经 CYP3A4 和 CYP2C19 代谢, 以 原型药物及其代谢产 物经肾脏排泄	与麻黄碱联用降压效 果减弱, 与地高辛联 用可引起地高辛血 浓度升高	可引起眩晕, 高 空作业、驾驶机 动车及操作机器 工作者应予以注 意

注: * 此处特殊人群主要指妊娠期女性, 并采用妊娠期用药 FDA 五级分类法分类; CCB: 钙通道阻滞剂; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; CYP: 细胞色素 P450

附表6 非二氢吡啶类 CCB 相关列表

药品名称	适应证 与用法用量	主要不良 反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
地尔硫革常释制剂 (Diltiazem) (恬尔心, 合心爽)	轻中度高血压 (起始剂量为 30 ~ 60 mg, tid)	房室传导 阻滞, 心 功能抑制	伴有病态窦房结综 合征、已存在二度 或三度房室传导阻 滞或明显心动过缓 者禁用, 伴有较轻 的房室传导阻滞或 心动过缓者慎用	C	经 CYP3A4 代谢, 经 粪便和肾脏排泄, 尿 液中 2% ~ 4% 以原型 药排泄	与胺碘酮、地高辛 及 β 受体阻滞剂联 用时, 会使心脏传 导抑制作用增强、 心动过缓风险增加	地尔硫革与心力衰 竭发生有关, 伴左 室功能减退者应慎 用, 突然停用地尔 硫革与心绞痛加重 有关
地尔硫革缓释制剂 (Diltiazem sustained release) (合贝爽, 艾克朗, 恬尔新)	轻中度高血压 (90 ~ 180 mg, qd ~ bid)	房室传导 阻滞, 心 功能抑制	二至三度房室传导 阻滞、心力衰竭患 者禁用	C	经 CYP3A4 代谢, 经 粪便和肾脏排泄, 尿 液中 2% ~ 4% 以原型 药排泄	与胺碘酮、地高辛 及 β 受体阻滞剂联 用时, 使心脏传导 抑制作用增强、心 动过缓风险增加	地尔硫革与心力衰 竭发生有关, 伴左 室功能减退者应慎 用, 突然停用地尔 硫革与心绞痛加重 有关
维拉帕米缓释制剂 (Verapamil sustained release) (诺富生, 盖衡, 缓释异博定)	原发性高血压 (120 ~ 240 mg, qd)	头痛, 便 秘, 水肿	二至三度房室传导 阻滞、左室功能不 全者禁用	C	65% ~ 80% 经 CYP3A4、CYP1A2、 CYP2C8、CYP2C9 及 CYP2C18 代谢。70% 以代谢物经肾脏排泄, 9% ~ 16% 经肾 脏排泄	当维拉帕米与 β 受 体阻滞剂联用时, 二者均有心脏抑制 作用, 应在给予维 拉帕米前至少 24 小时停止 β 受体阻 滞剂的治疗	心房扑动和纤维性 颤动患者服用维拉 帕米可能导致严重 的室性心动过速, 故禁用于此类患 者; 维拉帕米突然 停药会导致心绞痛 恶化

注: * 此处特殊人群主要指妊娠期女性, 并采用妊娠期用药 FDA 五级分类法分类; CCB: 钙通道阻滞剂; CYP: 细胞色素 P450

附表7 ARB 类药物相关列表

药品名称	适应证 与用法用量	主要不良 反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
氯沙坦常释制剂 (Losartan) (科素亚)	原发性高血压 (50 ~ 100 mg, qd)	咳嗽、上 呼吸道感 染	严重肝损害者 禁用, 肾动脉 狭窄者慎用	C	经肝脏 CYP2C9 以及 CYP3A4 代谢。50% 经 粪便排泄, 45% 经肾脏 排泄	避免与保钾利尿剂联用, 与非甾体抗炎药联用有 增加肾损害的发生风险, 同时降低氯沙坦钾的降 压效果	应用大剂量利尿 剂患者可能出现 低血压, 使用前 应纠正血容量, 服药期间监测血 钾水平
缬沙坦常释制剂 (Valsartan) (代文, 穗悦, 缬克)	轻中度原发性 高血压 (80 ~ 160 mg, qd)	低血压、 头晕、咳 嗽	重度肝损害、 肝硬化及胆道 阻塞者禁用	C	转化为活性代谢物后 发挥作用, 83% 经粪 便排泄, 13% 经肾脏 排泄	与阿利吉仑联用有高血 压、高血钾、肾损害的 发生风险; 与 ACEI 联 用相关不良反应增加	轻中度肝损害者 每日总剂量不能 超过 80 mg

续 附表7

药品名称	适应症 与用法用量	主要不良 反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
厄贝沙坦常释制剂 (Irbesartan) (安博维, 伊泰青, 普利宁)	原发性高血压 (150 mg, qd)	腹泻、头 痛、上呼 吸道感染	重度肝损害、 肝硬化及胆道 阻塞者禁用	C	经肝脏 CYP2C9 代 谢, 80% 经粪便排泄, 20% 经肾脏排泄	与阿利吉仑联用有高血 压、高血钾、肾损害的 发生风险; 与 ACEI 联 用相关不良反应增加	不宜突然停药
坎地沙坦常释制剂 (Candesartan) (奥必欣, 伉利安, 必洛斯, 迪之雅)	原发性高血压 (4 ~ 8 mg, qd, 必要时 16 mg, qd)	头晕、腹 泻	严重肝损害者 禁用	C	经肝脏代谢为活性代 谢产物后发挥作用, 通过胆汁和肾脏排泄	与阿利吉仑联用有高血 压、高血钾、肾损害的 发生风险; 与 ACEI 联 用相关不良反应增加	对心力衰竭患者 需定期检查
替米沙坦常释制剂 (Telmisartan) (美卡素, 邦坦, 获平, 舒尼亚)	原发性高血压 (20 ~ 80 mg, qd)	咳嗽、上 呼吸道感染	使用阿利吉仑 的糖尿病患者 禁用	C	> 97% 的药物经粪便 排泄, 不足 1% 的药 物经肾脏排泄	与地高辛联用时, 地高 辛毒性增加; 与阿利吉 仑联用有高血压、高血 钾、肾损害的发生风险; 与 ACEI 联用相关不良 反应增加	虽然替米沙坦有 很好的耐受性, 但建议肝损害者 减小剂量
奥美沙坦常释制剂 (Olmesartan) (傲坦, 兰沙)	高血压 (20 ~ 40 mg, qd)	咳嗽、上 呼吸道感染	使用阿利吉仑 的糖尿病患者 禁用	D	不经肝酶代谢, 35% ~ 50% 经尿液排 泄, 余经胆汁从粪便 中排泄	与阿利吉仑联用有高血 压、高血钾、肾损害的 发生风险; 与 ACEI 联 用相关不良反应增加	中度肝/肾损害 者每日最大剂量 为 20 mg
依普沙坦常释制剂 (Eprosartan)	原发性高血压 (600 mg, qd)	腹痛、上 呼吸道感染	使用阿利吉仑 的糖尿病患者 禁用	D	口服给药, 90% 经粪 便排出, 7% 经肾脏排 泄。静脉给药, 61% 经粪便排泄, 37% 经 肾脏排泄	与阿利吉仑联用有高血 压、高血钾、肾损害的 发生风险; 与 ACEI 联 用相关不良反应增加	餐前或随餐服用 均可, 但需每日 固定服药时间
阿利沙坦酯 (Allsartan isoproxil) (信立坦)	轻中度原发性 高血压 (240 mg, qd)	头痛、头 晕	对本品任何成 分过敏者禁用; 妊娠期及哺乳 期禁用		经胃肠道酯酶代谢转化 为活性产物 EXP-3174 后发挥作用, EXP-3174 主要代谢途径为 N-氧 化和羟基化, 其中 56.9% 经粪便排泄, 7.42% 经胆汁排泄, 0.25% 经尿液排泄	阿利沙坦酯不经 CYP 酶 体内代谢, 减少了药物 相互作用发生的可能性。 与其他抑制血管紧张素 II 及其作用的药物相同, 须慎重与锂剂、引起血 钾升高的药物等联用	

注: * : 此处特殊人群主要指妊娠期女性, 并采用妊娠期用药 FDA 五级分类法分类; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; CYP: 细胞色素 P450

附表 8 ACEI 类药物相关列表

药品名称	适应症 与用法用量	主要不良 反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
卡托普利常释制剂 (Captopril) (开博通)	高血压 (12.5 ~ 50 mg, bid ~ tid)	血钾水平 升高、低 血压、咳 嗽	妊娠、高血 钾、双侧肾 动脉狭窄者 禁用	C	> 95% 的药物经肾脏排 泄, 其中 40% ~ 50% 以原型药排泄	与阿利吉仑联用有高 血压、高血钾、肾损 害的发生风险; 与 ARB 联用相关不良反 应增加	宜餐前 1 小时服 药, 避免突然停 药
依那普利常释制剂 (Enalapril) (悦宁定, 依苏)	原发性高血压 (5 ~ 20 mg, qd ~ bid)	血钾水平 升高、头 晕	妊娠、高血 钾、双侧肾 动脉狭窄者 禁用	C	主要经肝脏水解代谢, 94% 以前药和活性代 谢物经尿液和粪便排泄	与阿利吉仑联用有高 血压、高血钾、肾损 害的发生风险; 与 ARB 联用相关不良反 应增加	口服给药后转化 为依那普利拉而 具有活性
贝那普利常释制剂 (Benazepril) (洛汀新)	各期高血压 (10 ~ 20 mg, qd, 最大剂 量为 40 mg, qd ~ bid)	头痛、头 晕	妊娠、高血 钾、双侧肾 动脉狭窄者 禁用	C (妊娠 初期), D (妊娠 中晚期)	经肝脏水解代谢为活性 产物后发挥作用, 其活 性代谢产物主要经肾脏 和胆汁排泄, 主要通过 尿液排出体外, 11% ~ 12% 通过粪排出体外	与阿利吉仑联用有高 血压、高血钾、肾损 害的发生风险; 与 ARB 联用相关不良反 应增加	口服给药后转化 为活性产物贝那 普利拉而具有活 性, 服药期间避 免补钾
咪达普利常释制剂 (Imidapril) (达爽)	原发性高血 压、肾实质病 变所致的继发 性高血压 (2.5 ~ 10 mg, qd)	咳嗽、胃 部不适	妊娠、高血 钾、双侧肾 动脉狭窄者 禁用	D	经肝脏代谢为活性产物 后发挥药效, 原型药和 代谢产物经肾脏和胆汁 排泄	降低阿司匹林抗血小 板活性, 与双氯芬酸 联用可导致肾功能不 全, 升高血压; 与 ARB 联用相关不良反 应增加	首次给药宜睡眠

续 附表8

药品名称	适应症与用法用量	主要不良反应	禁忌证	特殊人群*	代谢方式、代谢酶与排泄途径	药物相互作用	备注
赖诺普利常释制剂 (Lisinopril) (益迈欧, 易集康, 帝益洛)	高血压 (2.5 ~ 10 mg, qd)	低血压、头晕、咳嗽	妊娠、高血钾、双侧肾动脉狭窄者禁用	C (妊娠3周), D (妊娠6周)	100%以原型药经肾脏排泄	与阿利吉仑联用有高血压、高血钾、肾损害的发生风险; 与ARB联用相关不良反应增加	应用利尿剂的患者应在给予赖诺普利前停用利尿剂2~3天
培哚普利常释制剂 (Perindopril) (雅施达)	高血压 (4 ~ 8 mg, qd)	血钾水平升高、头痛、咳嗽	妊娠、高血钾、双侧肾动脉狭窄者禁用	D	主要经肝脏代谢, 4%~12%剂量的药物原型未改变, 原型药和代谢物主要经肾脏和粪便排泄	与阿利吉仑联用有高血压、高血钾、肾损害的发生风险; 与ARB联用相关不良反应增加	口服给药后转化为活性产物培哚普利特, 食物会减少该转化, 故宜饭前服用
雷米普利常释制剂 (Ramipril) (瑞素坦, 瑞泰)	原发性高血压 (2.5 ~ 10 mg, qd)	低血压、头痛、咳嗽	妊娠、高血钾、双侧肾动脉狭窄者禁用	C (妊娠早期), D (妊娠中晚期)	原型药几乎全部在肝脏代谢为活性产物, 40%经粪便排泄, 60%经肾脏排出, 原型药仅占不足2%	与阿利吉仑联用有高血压、高血钾、肾损害的发生风险; 与ARB联用相关不良反应增加	口服给药后转变为有活性的雷米普利拉, 开始治疗时可能会出现血压骤降, 首次给药最好在睡前
群多普利常释制剂 (Trandolapril)	高血压 (1 ~ 2 mg, qd)	血钾水平升高、低血压、头晕、咳嗽	妊娠、高血钾、双侧肾动脉狭窄者禁用	D	肝脏代谢为活性产物, 66%经粪便排泄, 33%经肾脏排泄	与阿利吉仑联用有高血压、高血钾、肾损害的发生风险; 与ARB联用相关不良反应增加	开始治疗时可能会出现血压骤降, 首次给药最好在睡前
福辛普利常释制剂 (Fosinopril) (蒙诺)	高血压 (10 ~ 40 mg, qd)	头晕、咳嗽	妊娠、高血钾、双侧肾动脉狭窄者禁用	C (妊娠3周), D (妊娠6周)	在肝脏和肠黏膜中代谢为活性产物, 可通过肝肾两种途径消除	与阿利吉仑联用有高血压、高血钾、肾损害的发生风险; 与ARB联用相关不良反应增加	开始治疗时可能会出现血压骤降, 首次给药最好在睡前; 已接受利尿剂治疗的患者, 尽可能在使用福辛普利治疗前几天停止使用

注: * : 此处特殊人群主要指妊娠期女性, 并采用妊娠期用药FDA五级分类法分类; ARB: 血管紧张素II受体拮抗剂

附表9 β受体阻滞剂相关列表

药品名称	适应症与用法用量	主要不良反应	禁忌证	特殊人群*	代谢方式、代谢酶与排泄途径	药物相互作用	备注
普萘洛尔常释制剂 (Propranolol)	高血压 (10 mg, tid ~ qid)	支气管痉挛、心功能抑制	二至三度房室传导阻滞、哮喘者禁用, 慢性阻塞性肺疾病、周围血管病、糖耐量减低者慎用	C	大部分经肝脏代谢, 不足1%经肾脏排泄	与肾上腺素联用可导致低血压, 过敏反应解救的敏感性降低; 与利多卡因联用, 增加利多卡因毒性	警惕血糖降低, 服药后勿从事驾驶等工作
阿替洛尔常释制剂 (Atenolol)	高血压 (6.25 ~ 25.5 mg, bid)	心律失常、头晕、低血压、抑郁	二至三度房室传导阻滞、心源性休克者禁用	D	在肝脏很少或无代谢, 口服约50%以原型药排泄, 50%经肾脏排泄, 静脉注射85%经肾脏排泄	与维拉帕米、地尔硫卓联用可导致低血压、心动过缓	宜空腹服用, 突然停药有引起心绞痛的风险
比索洛尔常释制剂 (Bisoprolol) (康忻, 博苏)	高血压 (2.5 ~ 10 mg, qd)	头痛、腹泻	急性心力衰竭或处于心力衰竭失代偿期需注射正性肌力药物治疗的患者、心源性休克、有症状的心动过缓、二至三度房室传导阻滞者禁用	C	约50%通过肝脏代谢为无活性的代谢产物后经肾脏排泄, 剩余50%仍以原型药的形式经肾脏排出体外	与维拉帕米、地尔硫卓联用可导致低血压和房室传导阻滞	不可突然停药, 漏服药物时间若超过8小时需尽快补服
酒石酸美托洛尔常释制剂 (Metoprolol tartrate) (倍他乐克)	高血压 (每日25 ~ 100 mg, bid)	疲劳、头晕、心动过缓、腹痛等	心源性休克; 病态窦房结综合征; 二、三度房室传导阻滞; 不稳定、失代偿性心力衰竭; 有症状的心动过缓或低血压等	C	主要在肝脏由CYP2D6代谢; 血浆半衰期为3~5小时。约5%以原型药经肾脏排泄, 其余均被代谢	避免与巴比妥类、普罗帕酮、维拉帕米等联用; 与胺碘酮等联用需调整剂量	手术后美托洛尔的口服生物利用度可能显著下降; 应空腹给药, 进餐时服药可使美托洛尔的生物利用度增加40%

续 附表9

药品名称	适应证 与用法用量	主要 不良反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
琥珀酸美托洛尔缓释剂(Metoprolol succinate sustained release)(倍他乐克ZOK)	高血压(47.5~190 mg, qd)	疲劳、头晕、心动过缓等	心源性休克;病态窦房结综合征;二、三度房室传导阻滞;不稳定、失代偿性心力衰竭;有症状的心动过缓或低血压等	C	药物在胃肠道吸收,以恒速释放约20小时;在肝脏代谢,约5%以原型药经肾脏排泄,其余均被代谢	避免与巴比妥类、普罗帕酮、维拉帕米等联用;与胺碘酮等联用需调整剂量	不可嚼服,可掰片;药物释放不受周围液体pH影响;血药浓度平稳,作用维持时间超过24小时
奈必洛尔盐酸盐(Nebivolol)	高血压(5~10 mg, qd)	头痛、头晕	心动过缓、心力衰竭、心源性休克、二至三度房室传导阻滞者禁用	D	经CYP2D6代谢,快代谢者44%经粪便排泄,38%经肾脏排泄;慢代谢者13%经粪便排泄,69%经肾脏排泄	与维拉帕米、地尔硫革联用可导致低血压、心动过缓	该药可引起眩晕和疲劳,从事驾驶工作者需注意
拉贝洛尔常释制剂(Labetalol)	高血压,术前高血压控制,妊娠高血压(100 mg, bid~tid, 维持剂量为200~400 mg, bid, 极量为每日2400 mg)	直立性低血压、头晕	支气管哮喘、心源性休克、二至三度房室传导阻滞者禁用	C	大部分经肝脏代谢,50%经粪便排泄,55%~60%经肾脏排泄,其中5%以原型药排泄	与维拉帕米、地尔硫革联用可导致低血压、心动过缓	饭后服用,突然停药会引起血压反弹,应逐渐减量至2周后完全停药
卡维地洛常释制剂(Carvedilol)(金络,凯络,瑞欣乐,络德)	原发性高血压(6.25~25 mg, bid)	心律失常、低血压、头晕	失代偿性心力衰竭,支气管哮喘、二至三度房室传导阻滞,严重的心动过缓、严重肝损害者禁用	C	经CYP2D6代谢,经粪便和胆汁排泄	与肾上腺素联用可导致低血压,过敏反应解救的敏感性降低;与维拉帕米、地尔硫革联用可导致低血压、心动过缓;与地高辛联用,地高辛浓度升高	随餐服用,中老年患者需警惕低血压
阿罗洛尔常释制剂(Arotinolol)(阿尔马尔)	原发性高血压(成人10 mg, bid, 疗效不充分可增加至30 mg)	心动过缓、头晕	支气管哮喘、二至三度房室传导阻滞、严重心动过缓者禁用	C	在肝脏中浓度最高,主要经粪便排泄,尿液中原型药的排泄率为4%~6%	与降糖药联用时会增强降糖效果,与可乐定联用增加停药后的反跳现象	定期进行心功能检查,尤其在出现心动过缓和低血压时,须减量或停药

注:* : 此处特殊人群主要指妊娠期女性, 并采用妊娠期用药FDA五级分类法分类; CYP: 细胞色素P450

附表10 α受体阻滞剂相关列表

药品名称	适应证 与用法用量	主要不良反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
特拉唑嗪常释制剂(Terazosin)(马沙尼, 高特灵, 泰乐, 派速, 悦克)	轻度或中度高血压(首次剂量为1 mg, qd, 睡前服用, 维持剂量为1~4 mg, qd)	直立性低血压、头痛、头晕	体位性低血压者禁用, 心力衰竭者慎用; 肝功能损害、中度至严重肾功能损害者慎用、肾功能严重损害(肌肝清除率<30 ml/min)者, 须调整剂量	C	肝脏代谢, 具有首过效应。60%经粪便排泄(原型药占20%), 40%经肾脏排泄(原型药占10%)	与西地那非联用有低血压的发生风险; 与索他洛尔联用会增强其首次剂量降压效果	宜睡前服用, 服药期间避免饮酒
多沙唑嗪常释制剂(Doxazosin)(伊拉平, 络欣平, 仲维)	高血压(起始剂量为1 mg, qd, 逐渐增加至2~6 mg, qd)	低血压、头痛、头晕	体位性低血压者禁用, 心力衰竭者慎用; 有胃肠道梗阻、食管梗阻或任何程度胃肠道腔径狭窄病史者禁用	C	大部分经肝脏代谢(CYP3A4/2D6/2C19), 63%经粪便排泄(其中原型药占4.8%), 9%原型药经肾脏排泄	与西地那非联用有低血压的发生风险; 与硝苯地平联用会升高硝苯地平的药浓度, 增加低血压的发生风险	初期宜随早餐服用, 避免高危作业, 可引起阴茎异常勃起

续 附表10

药品名称	适应症 与用法用量	主要不良反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
多沙唑嗪缓释制剂 (Doxazosin sustained release) (可多华, 立衡)	高血压(4~8 mg, qd)	低血压、头痛、 头晕	体位性低血压 者禁用, 心力 衰竭者慎用; 有胃肠道梗阻、 食管梗阻或任 何程度胃肠道 腔径缩窄病史 者禁用	C	大部分经肝脏代谢 (CYP3A4/2D6/2C19), 接近63%的药物经粪 便排泄, 其中原型药 占4.8%, 另外9%的 原型药经肾脏排泄	与西地那非联用 有低血压的发生 风险; 与硝苯地 平联用会升高硝 苯地平的血药浓 度, 增加低血压 的发生风险	整片吞服, 不 可咀嚼或掰开, 初期治疗可引 起头晕和疲劳
哌唑嗪常释制剂 (Prazosin)	高血压(0.5~ 1 mg, bid~ tid; 首次剂量 为0.5 mg, 睡 前服用, 逐 渐调整剂量 为6~15 mg, bid~tid)	直立性低血压、 头痛、头晕	体位性低血压 者禁用, 心力 衰竭者慎用	C	大部分经肝脏代谢, 绝 大部分经粪便和胆汁排 泄, 肾脏排泄不足1%	与西地那非联用 有低血压的发生 风险; 与β受体 阻滞剂联用会增 强其首次剂量降 压效果	宜睡前服用; 服药后不宜快 速改变体位; 不宜突然停药, 服药期间避免 饮酒

注: * 此处特殊人群主要指妊娠期女性, 并采用妊娠期用药FDA五级分类法分类; CYP: 细胞色素P450

附表11 中枢性降压药相关列表

药品名称	适应症 与用法用量	主要不良 反应	禁忌证	特殊 人群*	代谢方式、代谢酶 与排泄途径	药物相互作用	备注
可乐定常释制剂 (Clonidine)	高血压(起始 剂量为0.1 mg, bid, 常用维持 剂量为0.3~0.9 mg, bid~qid)	口干、倦怠、 头痛	对可乐定敏感 者禁用	C	40%~60%经肝 脏代谢, 40%~ 60%以原型药经 肾脏排泄, 22% 经粪便排泄	与利尿剂或其他降压 药物联用会增强其降 压作用, 停用后, β受 体阻滞剂可加剧反跳 性高血压, 与多塞平 或丙米嗪联用会降低 可乐定的降压效果	服药患者在麻醉 时可能发生低血 压, 尽管如此也 不应停用, 如有 必要还应于术中 静脉给予可乐定
甲基多巴常释制 剂(Methyldopa)	高血压(250 mg, bid~tid)	头晕、头痛、 勃起障碍	肝功能障碍者 禁用	B	大部分经肝脏代 谢, 70%以原型 药经肾脏排泄	联用伪麻黄碱会引起高 血压危象, 避免与其他 单胺氧化酶抑制剂联用	高空作业、驾驶机 动车及操作机器工 作者应予以注意; 不宜突然停药
利美尼定常释制 剂(Rilmenidine)	高血压(1 mg, bid)	直立性或体 位性低血压	未见报道	未见 报道	5%经肝脏代谢, 主要经肾脏排泄, 仅1%经粪便排泄	未见报道	对左室肥大具有 一定的逆转作用
莫索尼定常释制 剂(Moxonidine) (奥必特)	高血压(起始 剂量为0.2 mg, qd~bid)	口干、倦怠、 头痛	窦性心动过缓、 二至三度房室 传导阻滞、严 重心功能不全 者禁用	未见 报道	10%~20%经肝 脏代谢, 主要经肾 脏排泄	其他降压药物能够增 强莫索尼定的降压作 用	不宜突然停药, 约 2周内逐渐停药

注: * 此处特殊人群主要指妊娠期女性, 并采用妊娠期用药FDA五级分类法分类

参考文献

[1] 刘明波, 李镒冲, 刘世炜, 等. 2010年中国人群高血压疾病负担[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(6): 680-683.

[2] World Health Organization. GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014[EB/OL]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf

[3] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告2015[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[4] 世界银行. 创建健康和谐生活, 遏制中国慢病流行[EB/OL]. <https://file1p.dxycdn.com/2017/0707/954/3219920661209740367-8.pdf?Expires=1501493921&OSSAccessKeyId=LTAIVd8OrTwlQDJL&Signature=1eb8QCLVLOJuc66u5UG9Mn%2BRVA%3D>

[5] 国家心血管病中心. 中国心血管病报告2013[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2015.

[6] Li Yi, Yang L, Wang L, et al. Burden of hypertension in China: A nationally representative survey of 174, 621 adults[J]. Int J Cardiol, 2017, 227:516-523.

[7] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心. 中国慢性病及其危险因素监测报告2013[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2016.

[8] Li Y, Feng X, Zhang M, et al. Clustering of cardiovascular behavioral risk factors and blood pressure among people diagnosed with hypertension: a nationally representative survey in China[J]. Sci Rep, 2016, 6:27627.

[9] 刘月玲, 朱焕池, 朱秋玲, 等. 150例住院患者抗高血压药物利用分析[J]. 今日药学, 2010, 20(12): 54-57.

[10] 刘立新, 刘立敏, 武云涛, 等. 美国JNC8高血压指南简介[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(4): 379-381.

- [11] 陈凌, 钱月晟, 朱鼎良, 等. 上海莘庄社区 2007-2011 年抗高血压药物的应用情况分析 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(1): 101-104.
- [12] 闫鹏丽. 不同级别医院门诊抗高血压药物调查分析 [D]. 天津: 天津医科大学, 2014: 16-23.
- [13] 王铁瓯. 对社区卫生服务中心抗高血压药物使用情况的调查分析 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(3): 155-156.
- [14] 李旭, 纪雨辰. 上海嘉定社区医院门诊抗高血压药物处方分析 [J]. 世界临床医药, 2014, 35(10): 611-616.
- [15] 李维维. 社区高血压治疗药物的合理应用 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(3): 75-76.
- [16] 王晓明. 高血压病社区药物治疗方法分析 [J]. 医学信息, 2016, 29(19): 200.
- [17] Kramoh EK, N'Goran YN, Ake-Traboulsi E, et al. Hypertension management in an outpatient clinic at the Institute of Cardiology of Abidjan (Ivory Coast)[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2011, 104(11):558-564.
- [18] Wang Z, Wang X, Chen Z, et al. Hypertension Control in Community Health Centers Across China: Analysis of Antihypertensive Drug Treatment Patterns[J]. Am J Hypertens, 2014, 27(2):525-259.
- [19] 何江江, 杨燕, 吴文辉, 等. 上海市慢性病门诊用药现状调查: 以高血压、糖尿病为例 [J]. 中国卫生资源, 2016, 19(3): 167-171.
- [20] 董婷, 刘素珍, 李继平. 社区高血压管理病人药物降压治疗管理及血压达标的影响因素分析 [J]. 护理研究, 2016, 30(4): 1445-1448.
- [21] 黄立, 文春颖, 郑春英, 等. 社区原发性高血压患者抗高血压药使用调查 [J]. 北方药学, 2016, 13(8): 176-177.
- [22] 崔宇超, 李雄方. 基层社区利用健康档案对辖区内高血压患者用药情况的统计与点评 [J]. 今日药学, 2015, 25(4): 303-305.
- [23] 王敬丽, 许祥贵, 王静珍, 等. 上海某社区高血压人群抗高血压药物的应用分析 [J]. 中华全科医师杂志, 2010, 9(9): 603-606.
- [24] 刘秀文, 邓灿亮. 社区新发高血压患者初始药物治疗的依从性及相关影响因素分析 [J]. 临床医学工程, 2016, 23(7): 987-988.
- [25] 喻珏硯, 范群, 连燕舒, 等. 江苏城市社区高血压控制率及相关因素调查 [J]. 江苏预防医学, 2012, 23(3): 46-47.
- [26] 王洁, 张焯雄, 郭芳玲. 256 例高血压病社区管理分析 [J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(15): 93-94.
- [27] Bremer T, Man A, Kask K, et al. CACNA1C polymorphisms are associated with the efficacy of calcium channel blockers in the treatment of hypertension[J]. Pharmacogenomics, 2006, 7(3):271-279.
- [28] Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G, et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype[J]. Clin Pharmacol Ther, 2002, 71(1):89-98.
- [29] Yasar U, Tybring G, Hidestrand M, et al. Role of CYP2C9 polymorphism in losartan oxidation[J]. Drug Metab Dispos, 2001, 29(7):1051-1056.
- [30] Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels[J]. J Clin Invest, 1990, 86(4):1343-1346.
- [31] Thorn GF, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for angiotensin-converting enzyme[J]. Pharmacogenet Genomics, 2010, 20(2):143-146.
- [32] Parvez B, Chopra N, Rowan S, et al. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(1):49-56.
- [33] 周宏灏, 陈小平, 张伟, 等. 国家卫生计生委医政医管局关于印发《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南(试行)》的通知 [EB/OL]. <http://www.nhfp.gov.cn/zyzygj/s3593/201507/fca7d0216fed429cac797cdafa2ba466.shtml>
- [34] 陈修. 心血管药理学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1989.
- [35] Spruce AE, Standen NB, Stanfield PR. Voltage-dependent ATP-sensitive potassium channels of skeletal muscle membrane[J]. Nature, 1985, 316(6030):736-738.
- [36] tanden NB, Quayle JM, Davies NW, et al. Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle[J]. Science, 1989, 245(4914):177-180.
- [37] Cook DL, Hales CN. Intracellular ATP directly blocks K⁺ channels in pancreatic B-cells[J]. Nature, 1984, 311(5983):271-273.
- [38] Ashford ML, Sturgess NC, Trout NJ, et al. Adenosine-5'-triphosphate-sensitive ion channels in neonatal rat cultured central neurones[J]. Pflügers Arch, 1988, 412(3):297-304.
- [39] Bernardi H, De Weille JR, Epelbaum J, et al. ATP-modulated K⁺ channels sensitive to antidiabetic sulfonylureas are present in adenohipophysis and are involved in growth hormone release[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90(4):1340-1344.
- [40] Tsuchiya K, Wang W, Giebisch G, et al. ATP is a coupling modulator of parallel Na, K-ATPase-K-channel activity in the renal proximal tubule[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89(14): 6418-6422.
- [41] Inoue I, Nagase H, Kishi K, et al. ATP-sensitive K⁺ channel in the mitochondrial inner membrane[J]. Nature, 1991, 352(6332):244-247.
- [42] IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial[J]. Lancet, 2002, 359(9314):1269-1275.
- [43] Ambrosio G, Komajda M, Mugelli A, et al. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(13): 1401-1412.
- [44] Wang SY, Cui WY, Wang H. The new antihypertensive drug iptakalim activates ATP-sensitive potassium channels in the endothelium of resistance blood vessels[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(12):1444-1450.
- [45] Rosenthal N, Meininger G, Ways K, et al. Canagliflozin: a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1358(1): 28-43.
- [46] Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose

- co-transport 2 (SGLT2) inhibitors[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(5):330-339.
- [47] Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(4):262-275.
- [48] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18):1887-1898.
- [49] Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE)[J]. *Circulation*, 2009, 119(14):1883-1891.
- [50] Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12):870-878.
- [51] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12):851-860.
- [52] 宗文漪, 杨文英, 向红丁, 等. 厄贝沙坦治疗2型糖尿病伴白蛋白尿患者有效性和安全性多中心随机双盲对照研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24(1):55-58.
- [53] Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9426):2049-2051.
- [54] Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)[J]. *Lancet*, 2000, 356(9227):366-372.
- [55] Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. for the FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2005, 23(12):2157-2172.
- [56] Kario K, Saito I, Kushiro T, et al. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real-world observational study[J]. *Hypertension*, 2014, 64(5):989-996.
- [57] 中华医学会心血管病学分会高血压血脂. 清晨血压临床管理的中国专家指导建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(9):721-725.
- [58] Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A Simplified Approach to the Treatment of Uncomplicated Hypertension. A Cluster Randomized, Controlled Trial[J]. *Hypertension*, 2009, 53(4):646-653.
- [59] Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis[J]. *Hypertension*, 2010, 55(2):399-407.
- [60] Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(2):136-147.
- [61] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9489):895-906.
- [62] SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)[J]. *JAMA*, 1991, 265(24):3255-3264.
- [63] ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)[J]. *JAMA*, 2002, 288(23):2981-2997.
- [64] PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1995, 108(9):710-717.
- [65] Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10008):2059-2068.
- [66] Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first line agents: a network meta-analysis[J]. *JAMA*, 2003, 289(19):2534-2544.
- [67] Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (3):CD001841.
- [68] Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly[J]. *NEJM*, 2003, 348(7):583-592.
- [69] MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results [J]. *BMJ*, 1992, 304(6824):405-412.
- [70] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack[J]. *Lancet*, 2001, 358(9287):1033-1041.
- [71] Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9590):829-840.
- [72] Jamerson KA. Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Trial.

- The first hypertension trial comparing the effects of two fixed-dose combination therapy regimens on combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLITH)[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2003, 5(4 Suppl 3):29-35.
- [73] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial[J]. *Lancet*, 1998, 351(9118):1755-1762.
- [74] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(28):2159-2219.
- [75] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3(5):42-93.
- [76] Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group[J]. *J Hypertens*, 1998, 16(12 Pt 1):1823-1829.
- [77] Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators[J]. *Lancet*, 1997, 350(9080):757-764.
- [78] Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial[J]. *Circulation*, 2002, 106(19):2422-2427.
- [79] Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): Randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9437):849-857.
- [80] Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary heart disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(21):2805-2816.
- [81] Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 292(18):2217-2225.
- [82] Mancia G, Parati G, Biloa G, et al. Blood pressure control by the nifedipine GITS-telmisartan combination in patients a high cardiovascular risk: the TALENT study[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(3):600-609.
- [83] Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies[J]. *Hypertension*, 2009, 54(5):1084-1091.
- [84] Byington RP, Miller ME, Herrington D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT)[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80(8):1087-1090.
- [85] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies[J]. *BMJ*, 2009, 338:b1665.
- [86] Hou FF, Xie D, Zhang X, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(6):1889-1898.
- [87] Julius S, Nesbitt S, Egan B, et al. Trial of Preventing Hypertension: Design and 2-Year Progress Report[J]. *Hypertension*, 2004, 44(2):146-151.
- [88] Saito I, Kario K, Kushiro T, et al. Rationale, study design, baseline characteristics and blood pressure at 16 weeks in the HONEST Study[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(2):177-182.
- [89] Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors[J]. *Stroke*, 2003, 34(7):1699-1703.
- [90] Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study[J]. *Thromb Haemostasis*, 2007, 1(2):97-106.
- [91] Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. Morbidity And Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES)[J]. *Stroke*, 2005, 36(6):1218-1226.
- [92] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol[J]. *Lancet*, 2002, 359(9311):995-1003.
- [93] Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9426):2022-2031.
- [94] Hasford J, Mimran A, Simons WR. A population-based european cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients[J]. *J Hum Hypertens*, 2002, 16(8):569-575.
- [95] Ogiwara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial[J]. *Hypertension*, 2008, 51(2):393-398.
- [96] Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial[J]. *J Hypertens*, 2003, 21(5):875-886.
- [97] Jiao Y, Ke Y, Sun N, et al. Reduction of the morning blood pressure surge treated with olmesartan in Chinese patients with mild to moderate essential hypertension--a multicenter, open-label, single treatment group clinical study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(5):653-659.
- [98] Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Jinnouchi T, et al. Rationale,

- design and patient baseline characteristics of Olmesartan and calcium antagonists randomized (OSCAR) study: a study comparing the incidence of cardiovascular events between high-dose angiotensin II receptor blocker (ARB) monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in Japanese elderly high-risk hypertensive patients[J]. *Hypertension Res*, 2009, 32(7):575-580.
- [99] 荆珊, 孙宁玲, 张抒扬, 等. 阿利沙坦酯治疗轻中度原发性高血压的有效性和安全性[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(10):728-731.
- [100] Kjeldsen SE, Stålhammar J, Hasvold P, et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2010, 24(4):263-273.
- [101] Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9704):1840-1848.
- [102] Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(23):1667-1675.
- [103] Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):759-766.
- [104] ACTIVE I Investigators, Yusuf S, Healey JS, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(10):928-938.
- [105] ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(15):1547-1559.
- [106] Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(10):976-982.
- [107] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on Renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12):861-869.
- [108] Viberti G, Wheeldon NM, Microalbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect[J]. *Circulation*, 2002, 106(6):672-678.
- [109] Hollenberg NK, Parving HH, Viberti, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Hypertens*, 2007, 25(9):1921-1926.
- [110] Parving HH, Lewis JB, Ravid M, et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(11):2057-2063.
- [111] Haller H, Viberti GC, Mimran A, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(2):403-408.
- [112] Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9638):547-553.
- [113] Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(12):1410-1419.
- [114] Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk[J]. *Lancet*, 2007, 369(9568):1208-1219.
- [115] Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors[J]. *Hypertension*, 2005, 46(4):667-675.
- [116] Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(1):30-48.
- [117] Rutten FH, Zuithoff NP, Halk E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(10):880-887.
- [118] Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23):2204-2213.
- [119] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)[J]. *JAMA*, 2014, 311(5):507-520.
- [120] Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014)[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(4):253-390.
- [121] Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(5):569-588.
- [122] Palatini P, Rosei EA, Casiglia E, et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(5):813-821.
- [123] Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial[J]. *JAMA*, 2003, 289(16):2073-2082.
- [124] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group[J]. *BMJ*, 1998, 317(7160):703-713.
- [125] Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, et al. Primary prevention

- with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study[J]. *JAMA*, 1988, 259(13):1976-1982.
- [126] Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study[J]. *Lancet*, 1999, 354(9192):1751-1756.
- [127] Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9153):611-616.
- [128] King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(8):796-800.
- [129] Thomas F, Bean K, Provost JC, et al. Combined effects of heart rate and pulse pressure on cardiovascular mortality according to age[J]. *J Hypertens*, 2001, 19(5):863-869.
- [130] Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(20):2313-2321.
- [131] Paul L, Hastie CE, Li WS, et al. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2010, 55(2):567-574.
- [132] Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(18):2271-2279.
- [133] Saxena A, Minton D, Lee DC, et al. Protective role of resting heart rate on all-cause and cardiovascular disease mortality[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(12):1420-1426.
- [134] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5):353-367.
- [135] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5):380-393.
- [136] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)[J]. *Lancet*, 1999, 353(9169):2001-2007.
- [137] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9146):9-13.
- [138] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(22):1651-1658.
- [139] Kotecha D, Manzano L, Krum H, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 353:i1855.
- [140] Roberts R, Rogers WJ, Muellers HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II -B Study[J]. *Circulation*, 1991, 83(2):422-437.
- [141] Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(2):407-416.
- [142] Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis[J]. *Lancet*, 2014, 384(9961):2235-2243.
- [143] Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, et al. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness[J]. *Acad Emerg Med*, 2013, 20(3):222-230.
- [144] Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358:2667-2677.
- [145] Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E, et al. Effect of combined spironolactone- β -blocker \pm enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study)[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(11):1609-1614.
- [146] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(24):e44-e164.
- [147] Chapman N, Chang CL, Dahlof B, et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial[J]. *Circulation*, 2008, 118(1):42-48.
- [148] Black HR, Keck M, Meredith P, et al. Controlled-release doxazosin as combination therapy in hypertension: the GATES study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2006, 8(3):159-166.
- [149] ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)[J]. *JAMA*, 2000, 283(15):1967-1975.
- [150] Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al. Management of resistant hypertension: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(11):657-663.
- [151] Ceral J, Solar M. Doxazosin: safety and efficacy in the treatment of resistant arterial hypertension[J]. *Blood Press*, 2009, 18(1-2):74-77.
- [152] 孙宁玲, 霍勇, 王继光, 等. 难治性高血压诊断治疗中国专家共识[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2013, 5(6):5-12.
- [153] National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34[EB/OL]. (2011-02) [2017-04-26]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/>

- documents/hypertension-update-draft-full-guideline2
- [154] Homma Y, Gotoh M, Yokoyama O, et al. Outline of JUA clinical guidelines for benign prostatic hyperplasia[J]. *Int J Urol*, 2011, 18(11):741-756.
- [155] Chung BH, Hong SJ. Long-term follow-up study to evaluate the efficacy and safety of the doxazosin gastrointestinal therapeutic system in patients with benign prostatic hyperplasia with or without concomitant hypertension[J]. *BJU Int*, 2006, 97(1): 90-95.
- [156] Pessina AC, Ciccariello L, Perrone F, et al. Clinical efficacy and tolerability of alpha-blocker doxazosin as add-on therapy in patients with hypertension and impaired glucose metabolism[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006, 16(2):137-147.
- [157] Dell'Omo G, Penno G, Del Prato S, et al. Doxazosin in metabolically complicated hypertension[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007, 5(6):1027-1035.
- [158] KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease[EB/OL]. (2012-12) [2017-04-26]. http://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_BP_GL.pdf
- [159] 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. 中国肾性高血压管理指南2016(简版)[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(20): 1547-1555.
- [160] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(3): 181-187.
- [161] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6):1915-1942.
- [162] Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2002, 40(6):897-902.
- [163] 《单片复方制剂降压治疗中国专家共识》专家组, 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 单片复方制剂降压治疗中国专家共识[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(7): 624-628.
- [164] NUSSBAUM HE, LEFF WA, MATTIA VD JR, et al. Fixed combination of chlorothiazide-reserpine in hypertension[J]. *Am J Med Sci*, 1958, 236(6):786-789.
- [165] 刘力生, 王文, 姚崇华, 等. 中国高血压防治指南(2009年基层版)[J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(1): 11-30.
- [166] 吴彦, 孙宁玲, 洪昭光, 等. 北京降压0号治疗轻中度原发性高血压的长期疗效观察[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(6): 408-412.
- [167] 孙宁玲, 吴彦, 洪昭光, 等. 北京降压0号与氨氯地平治疗原发性高血压的临床对比试验[J]. *中国临床药理学杂志*, 2002, 18(3): 171-173.
- [168] 张奕, 秦雪英, 武轶群, 等. 降压0号治疗原发性高血压短期疗效和安全性分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2010, 14(1): 5-7.
- [169] 张奕, 武轶群, 秦雪英, 等. 降压0号治疗原发性高血压长期疗效和安全性评价[J]. *中国社区医师*, 2008, 24(13): 19-21.
- [170] 李振华, 王丽华, 张纪荣, 等. 长期服用复方降压片治疗1或2级原发性高血压的疗效观察[J]. *中华全科医师杂志*, 2005, 4(2): 86-88.
- [171] 金智敏. 珍菊降压片与其他一线降压药治疗原发性高血压临床研究[J]. *中成药*, 2001, 23(12): 882-884.
- [172] 李振华, 王立华, 张纪荣, 等. 长期服用复方降压片对轻、中度高血压病降压效果及血清糖、胰岛素、尿酸、血脂的影响[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2004, 2(1): 44-46.
- [173] 章建梁, 秦永文, 郑兴, 等. 不同糖耐量状态对高血压患者抗高血压药物治疗后代谢变化的影响[J]. *中国全科医学*, 2005, 8(4): 270-272, 275.
- [174] 章建梁, 秦永文, 郑兴, 等. 三种抗高血压药物联合应用方案对高血压患者胰岛素抵抗和代谢的影响[J]. *心肺血管病杂志*, 2004, 23(3): 153-157.
- [175] 王馨, 段雪英, 王增武, 等. 社区复方制剂抗高血压治疗研究:2年干预效果分析[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(5): 449-454.
- [176] 朱国琴, 王文健, 何燕, 等. 珍菊降压片联合长效降压药物治疗高血压的临床研究[J]. *中国药师*, 2015, 18(8): 1349-1352.
- [177] 孟琼, 黄昊, 林锦培, 等. 珍菊降压片联合缬沙坦治疗原发性高血压(肝阳上亢证)患者的疗效观察[J]. *中国临床医学*, 2014, 21(3): 348-350.
- [178] Wang W, Ma L, Zhang Y, et al. The combination of amlodipine and angiotensin receptor blocker or diuretics in high-risk hypertensive patients: rationale, design and baseline characteristics[J]. *J Hum Hypertens*, 2011, 25(4):271-277.
- [179] Chrysant SG, Weber MA, Wang AC, et al. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(3):252-259.
- [180] Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9721):1173-1181.
- [181] ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9590):829-840.
- [182] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18):1887-1898.
- [183] Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9489):895-906.
- [184] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13):1325-1335.

- [185] Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1984, 230(1):232-236.
- [186] Nikolic K, Agbaba D. Imidazoline antihypertensive drugs, selective I1-Imidazoline receptor activation[J]. *Cardiovascular Therapeutics*, 2012, 30(4):209-216.
- [187] Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al. Management of resistant hypertension: expert consensus statement from the French society of hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology[J]. *J Human Hypertens*, 2016, 30(11):657-663.
- [188] Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, et al. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure?[J]. *Hypertension*, 2016, 68(5):1153-1159.
- [189] Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, et al. Pregnancy Outcome After First Trimester Use of Methyl dopa: A Prospective Cohort Study[J]. *Hypertension*, 2017, 70(1):201-208.
- [190] Trimarco B, Rossiello G, Sarno D, et al. Effects of one-year treatment with rilmenidine on systemic hypertension induced left ventricular hypertrophy in hypertensive patients[J]. *Am J Cardiol*, 1994, 74(13):36A-42A.
- [191] 中国老年医学学会高血压分会, 中国医师协会高血压专业委员会. 复方利血平氨苯蝶啶片临床应用中国专家共识 [J]. 中国心血管杂志, 2016, 21 (5): 339-343.
- [192] 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 利尿剂治疗高血压的中国专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19 (3): 214-222.
- [193] 范雯怡, 武轶群, 曹洋, 等. 降压0号治疗老年单纯收缩期高血压的疗效和安全性评价 [J]. 现代预防医学, 2012, 39 (4): 1008-1010, 1021.
- [194] 武轶群, 何柳, 宋岩, 等. 降压0号治疗原发性高血压有效性和安全性的系统评价 [J]. 中华疾病控制杂志, 2009, 13 (3): 225-231.
- [195] 荆珊, 王鸿懿, 孙宁玲, 等. 复方利血平氨苯蝶啶片联合其他抗高血压药物治疗非杓型原发性高血压患者的血压达标情况及其安全性 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21 (1): 45-47.
- [196] 谭静, 华琦, 刘荣坤, 等. 动态血压监测比较北京降压0号和氢氯噻嗪的降压疗效 [J]. 首都医科大学学报, 2006, 27 (2): 222-225.
- [197] 荆珊, 王鸿懿, 孙宁玲. 不同时间服用复方利血平氨苯蝶啶片对非杓型原发性高血压患者血压节律和24小时动态血压的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2013, 16 (2): 133-135, 139.
- [198] Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)[J]. *J Hypertens*, 2000, 18(8):1149-1154.
- [199] 黄高忠, 汤晔华, 顾兴建, 等. 复方尼群洛尔片治疗原发性高血压的随机双盲平行对照多中心临床试验 [J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25 (5): 391-394.
- [200] 陈祚, 王增武, 王馨, 等. 尼群洛尔治疗社区轻中度原发性高血压的疗效和安全性 [J]. 中华高血压杂志, 2014, 22 (5): 445-450.
- [201] Li Y, Li XH, Huang ZJ, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter phase II trial of Allisartan Isoproxil in essential hypertensive population at low-medium risk[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0117560.
- [202] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H型高血压诊断与治疗专家共识 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8 (5): 23-28.
- [203] Qin X, Li Y, Sun N, et al. Elevated Homocysteine Concentrations Decrease the Antihypertensive Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Hypertensive Patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1):166-172.
- [204] Li J, Jiang S, Zhang Y, et al. H-type hypertension and risk of stroke in Chinese adults: A prospective, nested case-control study[J]. *J Transl Intern Med*, 2015, 3(4):171-178.
- [205] Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, et al. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomization[J]. *Lancet*, 2005, 365(9455):224-232.
- [206] Xu X, Li J, Sheng W, et al. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26(1):48-62.
- [207] Qin X, Shen L, Zhang R, et al. Effect of folic acid supplementation on cancer risk among adults with hypertension in China: A randomized clinical trial[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(4):837-847.
- [208] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2007, 369(9576):1876-1882.
- [209] Huo Y, Qin X, Wang J, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis[J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(6):544-551.
- [210] Zhao M, Wu G, Li Y, et al. Meta-analysis of folic acid efficacy trials in stroke prevention: Insight into effect modifiers[J]. *Neurology*, 2017, 88(19):1830-1838.
- [211] Li Y, Huang T, Zheng Y, et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(8). pii:e003768.
- [212] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2008, 299(17):2027-2036.
- [213] 李建平, 霍勇, 刘平, 等. 马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性 [J]. 北京大学学报(医学版), 2007, 39 (6): 614-618.
- [214] 孙宁玲, 秦献辉, 李建平, 等. 依那普利叶酸片固定复方与依那普利和叶酸自由联合在H型高血压人群中降低同型半胱氨酸的疗效比较 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18 (7): 1635-1640.
- [215] Qin X, Li J, Spence JD, et al. Folic Acid Therapy Reduces the First Stroke Risk Associated With Hypercholesterolemia Among Hypertensive Patients[J]. *Stroke*, 2016, 47(11):2805-2812.
- [216] Xu RB, Kong X, Xu BP, et al. Longitudinal association between fasting blood glucose concentrations and first stroke in hypertensive adults in China: effect of folic acid intervention[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105(3):564-570.

- [217] Xu X, Qin X, Li Y, et al. Efficacy of Folic Acid Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease: The Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(10):1443-1450.
- [218] Li Y, Qin X, Luo L, et al. Folic acid therapy reduces the risk of mortality associated with heavy proteinuria among hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(6):1302-1309.
- [219] Li Y, Liang M, Wang G, et al. Effects of Folic Acid Therapy on the New-onset Proteinuria in Chinese Hypertensive Patients: A Post-hoc Analysis of the Renal Sub-study of China Stroke Primary Prevention Trial[J]. *Hypertension*, 2017. [Epub ahead of print]
- [220] Qin X, Li Y, He M, et al. Folic acid therapy reduces serum uric acid in hypertensive patients: a substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT)[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105(4):882-889.
- [221] Qin X, Li J, Cui Y, et al. MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms and the homocysteine lowering efficacy of different doses of folic acid in hypertensive Chinese adults[J]. *Nutr J*, 2012, 11:2.
- [222] Zhao M, Wang X, He M, et al. Homocysteine and stroke risk: modifying effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and folic acid intervention[J]. *Stroke*, 2017, 48(5):1183-1190.
- [223] Xu B, Kong X, Xu R, et al. Homocysteine and all-cause mortality in hypertensive adults without pre-existing cardiovascular conditions: Effect modification by MTHFR C677T polymorphism[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(8):e5862.
- [224] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 苯磺酸左旋氨氯地平临床应用专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(11): 987-989.
- [225] 方志高. 左旋氨氯地平治疗高血压及逆转左心室肥厚 140 例[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(12): 958-960.
- [226] 庞志华, 赵伟. 马来酸左旋氨氯地平对原发性高血压患者血压变异及左心室肥厚的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(1): 13-14, 17.
- [227] 马丽媛, 王文, 邓卿, 等. 马来酸左旋氨氯地平治疗对高血压患者动态血压和左心室质量的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(9): 880-883.
- [228] 陈海生, 刘卓敏. 左旋氨氯地平与厄贝沙坦对原发性高血压早期肾小球滤过率和微量白蛋白的影响[J]. *中国心血管杂志*, 2006, 11(5): 372-374.
- [229] 陈源源, 马志毅, 孙宁玲. 左旋氨氯地平对血压控制不良患者微量白蛋白尿逆转作用的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(7): 675-678.
- [230] 高兆录, 常娟. 依那普利联合左旋氨氯地平治疗 2 型糖尿病肾病临床观察[J]. *医学理论与实践*, 2006, 19(1): 12-14.
- [231] 于欢, 陈忻, 翟所迪. 左旋氨氯地平对原发性高血压患者肾功能保护作用的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2011, 22(36): 3433-3437.
- [232] 张荷, 刘坤申, 高仁果, 等. 左旋氨氯地平和氨氯地平对高血压病人内皮功能及血清胆固醇影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2003, 22(6): 337-340.
- [233] 李宁榕, 黄琦, 洪雪云, 等. 左旋氨氯地平对颈动脉内膜-中膜厚度及血管内皮功能的影响[J]. *国际医药卫生导报*, 2008, 14(5): 63-65.
- [234] 高俊峰, 丁永明, 付华. 社区高血压患者苯磺酸左旋氨氯地平服药依从性的观察[J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(1): 79-82.
- [235] 邱蓉, 付妍, 赵兴山, 等. 左旋氨氯地平与氨氯地平、硝苯地平、非洛地平所致不良反应的对比研究[J]. *药物不良反应杂志*, 2009, 11(5): 315-320.
- [236] 胡大一, 赵秀丽, 孙宁玲, 等. 苯磺酸左旋氨氯地平与苯磺酸氨氯地平治疗原发性轻中度高血压的随机、双盲平行研究[J]. *中国医刊*, 2002, 37(5): 46-47.
- [237] 易洪刚, 黄高忠, 刘关键. 苯磺酸左旋氨氯地平治疗原发性高血压有效性和安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(7): 543-550.
- [238] 贾坦, 张李军, 战义强, 等. 苯磺酸左旋氨氯地平治疗轻中度原发性高血压的疗效和安全性[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(4): 301-303.
- [239] 于华. 苯磺酸左旋氨氯地平联用卡托普利治疗老年高血压病 70 例疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2009, 3(5): 88-89.
- [240] 刘娅, 廖礼强. 左旋氨氯地平对中青年高血压患者血压和血压变异性的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(3): 196-200.
- [241] 孙宁玲, 喜杨, 荆珊, 等. 左旋氨氯地平的时间药理学对纠正老年非杓型高血压的作用[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15(1): 26-29.
- [242] 张慧敏, 黄建凤, 吴海英, 等. 马来酸左旋氨氯地平与苯磺酸氨氯地平治疗轻中度原发性高血压[J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(7): 648-652.
- [243] 柴文静, 耿雪, 崔炜, 等. 马来酸左旋氨氯地平治疗原发性高血压有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *临床荟萃*, 2015, 30(11): 1240-1250.
- [244] 李军伟, 杨海燕, 赵勇军. 马来酸左旋氨氯地平治疗晨峰高血压的疗效观察[J]. *求医问药*, 2012, 10(7): 548-549.
- [245] 张惠娟, 张凤萍. 4 种常用钙通道阻滞剂治疗高血压的药物经济学分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(6): 695-696.
- [246] 戚国庆, 杜文涛, 韩巍, 等. 硝苯地平缓释片(II)与左旋氨氯地平治疗稳定型冠心病伴高血压 186 例[J]. *临床荟萃*, 2008, 23(14): 1041-1042.
- [247] 杨彦玲, 陈庆华. 左旋氨氯地平对高血压疾病中靶器官保护作用的研究进展[J]. *中国药房*, 2011, 22(41): 3912-3914.
- [248] 张雪羽, 陈兰英, 张秀丽. 苯磺酸左旋氨氯地平联用脑复康治疗血管性痴呆的临床研究[J]. *中国药房*, 2008, 19(8): 607-608.
- [249] 毛翔. 马来酸左旋氨氯地平对缺血性卒中合并高血压干预效果的临床研究[J]. *中国医疗前沿*, 2010, 5(20): 57-58.
- [250] 丁树珊, 刘培良. 左旋氨氯地平对高血压病人胰岛素抵抗的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4(3): 274-275.
- [251] Tamargo J, Duarte J, Ruilope LM. New antihypertensive drugs under development[J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(3):305-342.
- [252] Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(2):103-111.

- [253] Supasyndh O, Sun N, Kario K, et al. Long-term (52-week) safety and efficacy of Sacubitril/valsartan in Asian patients with hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2016, 40(5):472-476.
- [254] Chen X, Qiu Z, Yang S, et al. Effectiveness and safety of a therapeutic vaccine against angiotensin II receptor type 1 in hypertensive animals[J]. *Hypertension*, 2013, 61(2):408-416.
- [255] Taddei S. Fixed-dose combination therapy in hypertension: pros[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2012, 19(2):55-57.
- [256] Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6):1074-1095.
- [257] Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension[J]. *Lancet*, 2012, 380(9841):591-600.
- [258] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(3):26-89.
- [259] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(Suppl 1):S1-S135.
- [260] Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2014, 16(1):14-26.
- [261] Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Blood Pressure*, 2013, 22(4):193-278.
- [262] Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy[J]. *Lancet*, 2000, 355(9200):253-259.
- [263] Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol[J]. *Lancet*, 2002, 359(9311):1004-1010.
- [264] Evans M, Bain SC, Hogan S, et al. Irbesartan delays progression of nephropathy as measured by estimated glomerular filtration rate: post hoc analysis of the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(6):2255-2263.
- [265] Barnett A. Preventing renal complications in type 2 diabetes: results of the diabetics exposed to telmisartan and enalapril trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(4 Suppl 2):S132-S135.
- [266] Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, et al. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(3):1190-1198.
- [267] Os I, Franco V, Kjeldsen SE, et al. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study[J]. *Hypertension*, 2008, 51(4):1103-1108.
- [268] DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 368(9541):1096-1105.
- [269] Lam SK, Owen A. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs[J]. *Lancet*, 2007, 369(9572):1513-1514.
- [270] Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy[J]. *Hypertension*, 2006, 48(3):385-391.
- [271] Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9982):2047-2056.
- [272] Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(1):77-85.
- [273] Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 1998, 54(4):1283-1289.
- [274] Glanz M, Garber AJ, Mancina G, et al. Meta-analysis of studies using selective alpha1-blockers in patients with hypertension and type 2 diabetes[J]. *Int J Clin Pract*, 2001, 55(10):694-701.
- [275] Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension[J]. *Diabetologia*, 1988, 31(7):415-420.
- [276] Giorda C, Appendino M. Effects of doxazosin, a selective alpha 1-inhibitor, on plasma insulin and blood glucose response to a glucose tolerance test in essential hypertension[J]. *Metabolism*, 1993, 42(11):1440-1442.
- [277] Feher MD. Doxazosin therapy in the treatment of diabetic hypertension[J]. *Am Heart J*, 1991, 121(4 Pt 2):1294-1301.
- [278] Huupponen R, Lehtonen A, Vähätalo M. Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992, 43(4):365-368.
- [279] Feher MD, Henderson AD, Wadsworth J, et al. Alpha-blocker therapy; a possible advance in the treatment of diabetic hypertension--results of a cross-over study of doxazosin and atenolol monotherapy in hypertensive non-insulin dependent diabetic subjects[J]. *J Hum Hypertens*, 1990, 4(5):571-577.
- [280] Khoury AF, Kaplan NM. Alpha-blocker therapy of hypertension. An unfulfilled promise[J]. *JAMA*, 1991, 266(3):394-398.
- [281] 中国医师协会“医疗质量万里行·降压在行动”TRIP项目专家委员会. 高血压合并2型糖尿病患者的血压控制专家指导意见[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(4):48-52.
- [282] Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 292(18):2227-2236.
- [283] Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(3):591-596.
- [284] Bell DS. Advantages of a third-generation beta-blocker in patients with diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(9A):

- 49B-52B.
- [285] Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents?[J]. *Am J Hypertens*, 1998, 11(10):1258-1265.
- [286] Kallen RJ, Mohler JH, Lin HL. Hypoglycemia: a complication of treatment of hypertension with propranolol[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 1980, 19(8):567-568.
- [287] Kerr D, MacDonald IA, Heller SR, et al. Beta-adrenoceptor blockade and hypoglycaemia. A randomised, double-blind, placebo controlled comparison of metoprolol CR, atenolol and propranolol LA in normal subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1990, 29(6):685-693.
- [288] Muard MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al. Drug-Induced Hypoglycemia: A Systematic Review[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3):741-745.
- [289] Popp DA, Tse TF, Shah SD, et al. Oral propranolol and metoprolol both impair glucose recovery from insulin-induced hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 1984, 7(3):243-247.
- [290] 吕敏, 师绿江, 史平, 等. 中老年自然人群中高血压和亚临床颈动脉粥样硬化的关联研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(10):841-844.
- [291] Mendis S, Nordet P, Fernández-Britto JE, et al. Atherosclerosis in children and young adults: An overview of the World Health Organization and International Society and Federation of Cardiology study on Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study (1985-1995)[J]. *Prev & Control*, 2005, 1(1):3-15.
- [292] Cuspidi C, Negri F, Giudici V, et al. Effects of antihypertensive drugs on carotid intima-media thickness: Focus on angiotensin II receptor blockers. A review of randomized, controlled trials[J]. *Integr Blood Press Control*, 2009, 2:1-8.
- [293] Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2006, 37(7):1933-1940.
- [294] Simon A, Garipey J, Moyses D, et al. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes[J]. *Circulation*, 2001, 103(24):2949-2954.
- [295] Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators[J]. *Circulation*, 2000, 102(13):1503-1510.
- [296] Schlimmer N, Kratz M, Böhm M, et al. Telmisartan, ramipril and their combination improve endothelial function in different tissues in a murine model of cholesterol-induced atherosclerosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(4):804-814.
- [297] Lu H, Balakrishnan A, Howatt DA, et al. Comparative effects of different modes of renin angiotensin system inhibition on hypercholesterolaemia-induced atherosclerosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(6):2000-2008.
- [298] Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE)[J]. *Circulation*, 2001, 103(7):919-925.
- [299] Mortsell D, Malmqvist K, Held C, et al. Irbesartan reduces common carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients when compared with atenolol: the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigations versus Atenolol (SILVHIA) study[J]. *J Intern Med*, 2007, 261(5):472-479.
- [300] Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker cholesterol-Lowering asymptomatic plaque study (BCAPS)[J]. *Circulation*, 2001, 103(13):1721-1726.
- [301] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT)[J]. *JAMA*, 2002, 288(23):2998-3007.
- [302] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9364):1149-1158.
- [303] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(9):1071-1080.
- [304] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis[J]. *JAMA*, 2006, 295(13):1556-1565.
- [305] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study[J]. *Circulation*, 2002, 106(17):2194-2199.
- [306] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*, 2012, 126(25):3097-3137.
- [307] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*, 2014, 149(3):1749-1767.

- [308] Qaseem A, Fihn SD, Dallas P, et al. Management of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(10):735-743.
- [309] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(3):215-225.
- [310] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9377):7-13.
- [311] Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):782-788.
- [312] Svensson P, de Faire U, Sleight P, et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy[J]. *Hypertension*, 2001, 38(6):E28-E32.
- [313] Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(7):583-592.
- [314] Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group[J]. *Lancet*, 1986, 2(8498):57-66.
- [315] TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial[J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(10):618-627.
- [316] Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure: MOCHA Investigators[J]. *Circulation*, 1996, 94(11):2807-2816.
- [317] Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9497):1622-1632.
- [318] Second Chinese Cardiac Study (CCS-2) Collaborative Group. Rationale, design and organization of the Second Chinese Cardiac Study (CCS-2): a randomized trial of clopidogrel plus aspirin, and of metoprolol, among patients with suspected acute myocardial infarction. Second Chinese Cardiac Study (CCS-2) Collaborative Group[J]. *J Cardiovasc Risk*, 2000, 7(6):435-441.
- [319] Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction[J]. *Lancet*, 1994, 343(8906):1115-1122.
- [320] ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction [J]. *Lancet*, 1995, 345(8951):669-685.
- [321] Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1)[J]. *Lancet*, 1995, 345(8951):686-687.
- [322] Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Kober L, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition after acute myocardial infarction in patients with arterial hypertension: TRACE Study Group, Trandolapril Cardiac Event[J]. *J Hypertens*, 1997, 15(7):793-798.
- [323] The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure [J]. *Lancet*, 1993, 342(8875):821-828.
- [324] Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF)[J]. *Circulation*, 2010, 122(6):585-596.
- [325] Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II [J]. *Lancet*, 2000, 355(9251):1582-1587.
- [326] Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative Trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):772-776.
- [327] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):777-781.
- [328] White HD. Candesartan and heart failure: the allure of CHARM[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):754-755.
- [329] Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(20):1893-1906.
- [330] Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985, 291(6488):97-104.
- [331] Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9):797-805.
- [332] Frazier CG, Shah SH, Armstrong PW, et al. Prevalence and management of hypertension in acute coronary syndrome patients varies by sex: observations from the Sibrafiban versus aspirin to Yield Maximum Protection from ischemic Heart events Postacute cOroNary sYndromes (SYMPHONY) randomized

- clinical trials[J]. *Am Heart J*, 2005, 150(6):1260-1267.
- [333] Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(20):2049-2057.
- [334] Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(5):712-719.
- [335] Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. Randomized trial of angiotensin II -receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study)[J]. *Europace*, 2011, 13(4):473-479.
- [336] Goette A, Schön N, Kirchhof P, et al. Angiotensin II -antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(1):43-51.
- [337] Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, et al. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 120(1):85-91.
- [338] GISSI-AF investigators, Disertori M, Latini R, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(16):1606-1617.
- [339] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21):e1-e76.
- [340] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38):2893-2962.
- [341] Marott SC, Nielsen SF, Benn M, et al. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(18):1205-1214.
- [342] Fogari R, Derosa G, Ferrari I, et al. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation[J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(9):1034-1039.
- [343] Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(7):1201-1208.
- [344] Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(2):304-310.
- [345] Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, et al. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention[J]. *Europace*, 2011, 13(3):308-328.
- [346] Steinberg JS, Katz RJ, Bren GB, et al. Efficacy of oral diltiazem to control ventricular response in chronic atrial fibrillation at rest and during exercise[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1987, 9(2):405-411.
- [347] Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, et al. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 18(4):891-897.
- [348] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12):1139-1151.
- [349] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10):883-891.
- [350] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):981-992.
- [351] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22):2093-2104.
- [352] Chan YH, Yeh YH, See LC, et al. Acute kidney injury in Asians with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(21):2272-2283.
- [353] Simons LA, Ortiz M, Freedman SB, et al. Improved persistence with non-vitamin-K oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: recent Australian experience[J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(11):1857-1861.
- [354] Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2[J]. *Eur Heart J*, 2016. [Epub ahead of print]
- [355] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease[J]. *Kidney International Supplements*, 2012, 2(5):337-414.
- [356] The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy[J]. *Lancet*, 1997, 349(9069):1857-1863.
- [357] Maschio G, Alberti D, Locatelli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 33 Suppl 1:S16-S20.
- [358] Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(3):145-153.
- [359] Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(19):1941-1951.
- [360] Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and Safety of Benazepril for Advanced Chronic Renal Insufficiency[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(2):131-140.
- [361] Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23):2417-2428.
- [362] Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al. Outcomes with

- nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INS-IGHT)[J]. *Hypertension*, 2003, 41(3):431-436.
- [363] Ohishi M, Takagi T, Ito N, et al. Renal-protective effect of T-and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients: an Amlodipine-to-Benidipine Changeover (ABC) study[J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(9):797-806.
- [364] Hasebe N, Kikuchi K. Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) study[J]. *J Hypertens*, 2005, 23(2):445-453.
- [365] Suzuki H, Nakamoto H, Nemoto H, et al. Control of blood pressure and prevention of end-organ damage in patients with accelerated hypertension by combination with arotinolol and extended release nifedipine[J]. *Hypertens Res*, 2000, 23(2):159-166.
- [366] Suzuki H, Moriwaki K, Kanno Y, et al. Comparison of the effects of an ACE inhibitor and alphabeta blocker on the progression of renal failure with left ventricular hypertrophy: preliminary report[J]. *Hypertens Res*, 2001, 24(2):153-158.
- [367] 倪兆慧, 钱家麒, 丁小强, 等. 盐酸阿罗洛尔治疗慢性肾功能不全合并高血压的多中心研究[J]. *上海第二医科大学学报*, 2004, 24(12):1038-1041.
- [368] 林珊, 李莉娜, 夏天, 等. 阿罗洛尔联合非洛地平治疗慢性肾功能不全合并高血压的随机对照研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2009, 25(2):145-146.
- [369] Karadsheh F, Weir MR. Thiazide and thiazide-like diuretics: an opportunity to reduce blood pressure in patients with advanced kidney disease[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(5):416-420.
- [370] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):258-273.
- [371] Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis[J]. *Lancet*, 2005, 366(9496):1545-1553.
- [372] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration, Turnbull F, Neal B, et al. Effects of different regimens on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials[J]. *BMJ*, 2008, 336(7653):1121-1123.
- [373] Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE)[J]. *J Hypertens*, 1996, 14(10):1237-1245.
- [374] Wang JG, Staessen JA, Gong L, et al. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(2):211-220.
- [375] Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study[J]. *Lancet*, 2000, 356(9227):359-364.
- [376] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies[J]. *BMJ*, 2009, 338:b1665.
- [377] Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials[J]. *Lancet*, 2003, 362(9395):1527-1535.
- [378] Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention[J]. *Hypertension*, 2005, 46(2):386-392.
- [379] Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(6):1201-1208.
- [380] Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(7):1282-1289.
- [381] Dowlatshahi D, Hill MD. Angiotensin receptor blockers and secondary stroke prevention: the MOSES study[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009, 7(5):459-464.
- [382] Weber R, Weimar C, Blatchford J, et al. Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) MRI substudy[J]. *Stroke*, 2012, 43(9):2336-2342.
- [383] Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(12):1225-1237.
- [384] CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)[J]. *N Engl J Med*, 1987, 316(23):1429-1435.
- [385] SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(5):293-302.
- [386] Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group[J]. *Circulation*, 1999, 100(23):2312-2318.
- [387] Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327:669-677.
- [388] Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(25):1670-1676.
- [389] Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials[J]. *JAMA*, 1995, 273(18):1450-1456.
- [390] Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan

- versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE)[J]. *Lancet*, 1997, 349(9054):747-752.
- [391] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)[J]. *Lancet*, 1999, 353(9196):2001-2007.
- [392] van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(23):2150-2158.
- [393] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(10):709-717.
- [394] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(14):1309-1321.
- [395] Eschaler R, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(17):1585-1593.
- [396] Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, et al. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group[J]. *Circulation*, 1991, 83(1):52-60.
- [397] Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(15):1107-1114.
- [398] Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group[J]. *Circulation*, 1997, 96(3):856-863.
- [399] Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23):2456-2467.
- [400] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15):1383-1392.
- [401] Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOP-CAT) trial[J]. *Circulation*, 2015, 131(1):34-42.
- [402] Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(8):781-791.
- [403] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊高血压诊疗专家共识[J]. *中国急救医学*, 2010, 30(10):865-876.
- [404] Price RS, Kasner SE. Hypertension and hypertensive encephalopathy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 119:161-167.
- [405] Manning L, Robinson TG, Anderson CS. Control of blood pressure in hypertensive neurological emergencies[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(6):436.
- [406] Togashi K, Joffe AM, Sekhar L, et al. Randomized pilot trial of intensive management of blood pressure or volume expansion in subarachnoid hemorrhage (IMPROVES)[J]. *Neurosurgery*, 2015, 76(2):125-134.
- [407] Culyer V, McDonough E, Lindsell CJ, et al. Antihypertensives are administered selectively in emergency department patients with subarachnoid hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(8):1225-1228.
- [408] Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design[J]. *Neurocrit Care*, 2007, 6(1):56-66.
- [409] Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(5):391-399.
- [410] Delcourt C, Huang Y, Wang J, et al. The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2)[J]. *Int J Stroke*, 2010, 5(2):110-116.
- [411] Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11):1033-1043.
- [412] He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(5):479-489.
- [413] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):246-257.
- [414] Gorelick PB, Aiyagari V. The management of hypertension for an acute stroke: what is the blood pressure goal?[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15(6):366.
- [415] Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases[J]. *Kardiol Pol*, 2014, 72(12):1169-1252.
- [416] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病学杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2):98-122.
- [417] Peacock WF, Chandra A, Char D, et al. Clevidipine in acute heart failure: Results of the A Study of Blood Pressure Control in Acute Heart Failure-A Pilot Study (PRONTO)[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(4):529-536.
- [418] Dupont M, Mullens W, Finucan M, et al. Determinants of dynamic changes in serum creatinine in acute decompensated heart failure: the importance of blood pressure reduction during treatment[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(4):433-440.
- [419] Nonaka K, Ubara Y, Sumida K, et al. Clinical and pathological

- evaluation of hypertensive emergency-related nephropathy[J]. Intern Med, 2013, 52(1):45-53.
- [420] Mazza A, Armigliato M, Marzola MC, et al. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: current management and therapeutic features[J]. Endocrine, 2014, 45(3):469-478.
- [421] Zhu Z, Wang P, Ma S. Metabolic hypertension: concept and practice[J]. Front Med, 2013, 7(2):201-206.
- [422] Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension[J]. J Hypertens, 2012, 30(6):1047-1055.
- [423] Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2013, 15(1):14-33.
- [424] 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 肥胖相关性高血压管理的中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3):212-219.
- [425] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017[J]. Diabetes Care, 2017, 40(Suppl 1):S1-S135.
- [426] Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial[J]. Lancet, 2015, 386(10008):2059-2068.
- [427] Owen JG, Reisin E. Anti-hypertensive drug treatment of patients with and the metabolic syndrome and obesity: a review of evidence, meta-analysis, post hoc and guidelines publications[J]. Curr Hypertens Rep, 2015, 17(6):558.
- [428] Abuissa H, Jones PG, Marso SP, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(5):821-826.
- [429] Redón J, Trenkwalder PR, Barrios V. Efficacy of combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertension[J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(2):155-164.
- [430] Seravalle G, Brambilla G, Pizzalla DP, et al. Differential effects of enalapril-felodipine versus enalapril-lercanidipine combination drug treatment on sympathetic nerve traffic and metabolic profile in obesity-related hypertension[J]. J Am Soc Hypertens, 2016, 10(3):244-251.
- [431] Costa MB, Andrade Ezequiel DG, Morais Lovis JC, et al. Aldosterone antagonist decreases blood pressure and improves metabolic parameters in obese patients with the metabolic syndrome[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2010, 12(9):753-755.
- [432] Sowers JR, Raij L, Jialal I, et al. Angiotensin receptor blocker/diuretic combination preserves insulin responses in obese hypertensives[J]. J Hypertens, 2010, 28(8):1761-1769.
- [433] Wofford MR, Anderson DC Jr, Brown CA, et al. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects[J]. Am J Hypertens, 2001, 14(7 Pt 1):694-698.
- [434] Kelly AS, Gonzalez-Campoy JM, Rudser KD, et al. Carvedilol-lisinopril combination therapy and endothelial function in obese individuals with hypertension[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2012, 14(2):85-91.
- [435] Kageyama S, Yamamoto J, Mimura A, et al. Effect of arotinolol on insulin sensitivity in obese hypertensive patients[J]. Clin Ther, 1994, 16(6):981-988.
- [436] Giorda C, Appendino M, Mason MG, et al. Alpha 1-blocker doxazosin improves peripheral insulin sensitivity in diabetic hypertensive patients[J]. Metabolism, 1995, 44(5):673-676.
- [437] SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22):2103-2116.
- [438] William C, Gregory W, Jeffery A, et al. Long-term Cardiovascular Effects of 4.9 Years of Intensive Blood Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-on Blood-pressure Study[R/OL]. http://www.myamericanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_478891.pdf.
- [439] Fan F, Yuan Z, Qin X, et al. Optimal Systolic Blood Pressure Levels for Primary Prevention of Stroke in General Hypertensive Adults: Findings From the CSPPT (China Stroke Primary Prevention Trial)[J]. Hypertension, 2017, 69(4):697-704.
- [440] Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(6):430-437.
- [441] Jordan J, Stinkens R, Jax T, et al. Improved Insulin Sensitivity With Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Individuals With Obesity and Hypertension[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 101(2):254-263.
- [442] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2014, 56(3):235-248.
- [443] Wilhelm SM, Young J, Kale-Pradhan PB. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis[J]. Ann Pharmacother, 2014, 48(6):674-682.
- [444] Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents[J]. Pediatrics, 2004, 114(Suppl 2):iv.
- [445] Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents[J]. J Hypertension, 2016, 34(10):1887-1920.
- [446] Chaturvedi S, Lipszyc DH, Licht C, et al. Pharmacological interventions for hypertension in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, (2):CD008117.
- [447] Misurac J, Nichols KR, Wilson AC. Pharmacologic Management of Pediatric Hypertension[J]. Pediatr Drugs, 2016, 18(1):31-43.
- [448] Litwin M, Niemirska A, Sladowska-Kozłowska J, et al. Regression

- of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(12):2489-2499.
- [449] Seeman T, Gilík J, Vondrák K, et al. Regression of left-ventricular hypertrophy in children and adolescents with hypertension during ramipril monotherapy[J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20(9):990-996.
- [450] Seeman T, Dostálek L, Gilík J. Control of hypertension in treated children and its association with target organ damage[J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(3):389-395.
- [451] Matteucci MC, Chinali M, Rinelli G, et al. Change in cardiac geometry and function in CKD children during strict BP control: a randomized study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(2):203-210.
- [452] Kupferman JC, Aronson Friedman L, Cox C, et al. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(1):167-174.
- [453] Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV[J]. *J Hum Hypertens*, 2004, 18(3):139-185.
- [454] Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 100(2):369-377.
- [455] Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2007, 14(2):178-190.
- [456] Magee LA, Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24):407-417.
- [457] Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(3):2443-2451.
- [458] Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: blood pressure control and side effects[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1977, 84(6):419-426.
- [459] Plouin PF, Breart G, Maillard F, et al. Comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labetalol and methyldopa in the treatment of hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988, 95(9):868-876.
- [460] Khan K, Zamora J, Lamont RF, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(9):1030-1038.
- [461] Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis[J]. *BMJ*, 2003, 327(7421):955-960.
- [462] Newton ER, Hale TW. Drug in Breast Milk[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2015, 58(4):868-884.
- [463] 中国医师协会高血压专业委员会. 妊娠期高血压疾病血压管理中国专家共识 [J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(11):1023-1027.
- [464] Samplaski MK, Nangia AK. Adverse effects of common medications on male fertility[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(7):401-413.
- [465] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, et al. Arterial function and intima-media thickness in hypertensive patients with erectile dysfunction[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(9):1829-1836.
- [466] Burgess ED, Lacourcière Y, Ruilope-Urioste L, et al. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension[J]. *Clin Ther*, 2003, 25(9):2388-2404.
- [467] Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(5):980-990.
- [468] Handler J. Managing erectile dysfunction in hypertensive patients[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011, 13(6):450-454.
- [469] Grimm RH, Grandis GA, Prineas RJ, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women[J]. *Hypertension*, 1997, 29(1 Pt 1):8-14.
- [470] Chang SW, Fine R, Siegel D, et al. The impact of diuretic therapy on reported sexual function[J]. *Arch Intern Med*, 1991, 151(12):2402-2408.
- [471] Franzen D, Metha A, Seffert N, et al. Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease. A prospective, randomized and double-blinded study[J]. *Int J Impot Res*, 2001, 13(6):348-351.
- [472] Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A Randomised Comparison of the Effects of Nebivolol and Atenolol with and without Chlorthalidone on the Sexual Function of Hypertensive Men[J]. *Clin Drug Investig*, 2005, 25(6):409-416.
- [473] Sharp RP, Gales BJ. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction[J]. *Ther Adv Urol*, 2017, 9(2):59-63.
- [474] Aldemir M, Keleş İ, Karalar M, et al. Nebivolol compared with metoprolol for erectile function in males undergoing coronary artery bypass graft[J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16(2):131-136.
- [475] Javaroni V, Neves MF. Erectile dysfunction and hypertension: impact on cardiovascular risk and treatment[J]. *Int J Hypertens*, 2012, 2012:627278.
- [476] White DR, Clarkson JS, Ratnasooriya WD. Complementary effects of propranolol and nonoxynol-9 upon human sperm motility[J]. *Contraception*, 1995, 52(4):241-247.
- [477] Omvik P, Thaulow E, Herland OB, et al. Double-blind, parallel, comparative study on quality of life during treatment with amlodipine or enalapril in mild or moderate hypertensive patients: a multicentre study[J]. *J Hypertens*, 1993, 11(1):103-113.
- [478] Shiri R, Koskimäki J, Häkkinen J, et al. Cardiovascular drug use and the incidence of erectile dysfunction[J]. *Int J Impot Res*, 2007, 19(2):208-212.
- [479] Speel TG, Kemeny LA, Thien T, et al. Long-term effects of inhibition of the angiotensin converting enzyme (ACE) on cavernosal perfusion in men with atherosclerotic erectile dysfunction[J]. *J Sex Med*, 2005, 2(2):207-212.
- [480] Chen Y, Cui S, Lin H, et al. Losartan improves erectile dysfunction in diabetic patients: a clinical trial[J]. *Int J Impot Res*, 2012, 24(6):217-220.
- [481] Zalata AA, Morsy HK, Badawy Ael-N, et al. ACE gene inser-

- tion/deletion polymorphism seminal associations in infertile men[J]. *J Urol*, 2012, 187(5):1776-1780.
- [482] 中华医学会老年医学分会, 中国医师协会高血压专业委员会. 老年高血压特点与临床诊治流程专家建议[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(7): 620-628.
- [483] Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study[J]. *Hypertension*, 2010, 56(2):196-202.
- [484] 中国老年医学学会高血压分会. 高龄老年人血压管理中国专家共识[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(12): 1127-1134.
- [485] Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal[J]. *J Hypertens*, 2009, 27(5):923-934.
- [486] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document[J]. *J Hypertens*, 2009, 27(11):2121-2158.
- [487] Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial[J]. *Lancet*, 1985, 1(8442):1349-1354.
- [488] Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial[J]. *Lancet*, 1998, 352(9137): 1347-1351.
- [489] Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 293(6555):1145-1151.
- [490] Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)[J]. *Lancet*, 1991, 338(8778):1281-1285.
- [491] Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(2):1410-1419.
- [492] Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial[J]. *Stroke*, 2004, 35(12):2807-2812.
- [493] Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5):1889-1916.
- [494] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(3): 188-195.
- [495] Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(3):1045-1050.
- [496] Young WF. Endocrine hypertension[M/OL]//Melmed S. William textbook of endocrinology, 12th Ed. Philadelphia: Saunders, 2011:545-577.
- [497] Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(9):3266-3281.
- [498] Vilela Leticia AP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 6(3):305-312.
- [499] Kaplan NM, Victor RG. 卡普兰临床高血压[M]. 张维忠, 主译. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 301.
- [500] Dietz JD, Du S, Bolten CW, et al. A Number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity[J]. *Hypertension*, 2008, 51(3):742-748.
- [501] Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG, et al. Pheochromocytoma crisis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80:13-22.
- [502] Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, et al. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal?[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(3):365-373.
- [503] Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma[J]. *World J Surg*, 2002, 26(8):1037-1042.
- [504] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6):1915-1942.
- [505] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(3): 181-187.
- [506] Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(11):4069-4079.
- [507] Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2454-2462.
- [508] Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991, 35(2):169-178.
- [509] Nieman LK. Medical therapy of Cushing's disease[J]. *Pituitary*, 2002, 5(2):77-82.
- [510] Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, et al. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(4):473-481.
- [511] Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6):2039-2049.
- [512] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research[J].

- Hypertension, 2008, 51(6):1403-1419.
- [513] Acelajado MC, Calhoun DA. Resistant hypertension: who and how to evaluate[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2009, 24(4):340-344.
- [514] Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community[J]. *Hypertension*, 2000, 36(4):594-599.
- [515] Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES, et al. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(21):2340-2346.
- [516] Bramlage P, Pittrow D, Wittchen H-U, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(10):904-910.
- [517] Wildman RP, Gu D, Muntner P, et al. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men[J]. *J Hypertens*, 2005, 23(4):737-743.
- [518] Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure[J]. *Hypertension*, 2006, 47(3):352-358.
- [519] Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension[J]. *Hypertension*, 2005, 46(3):481-487.
- [520] 李南方, 林丽, 王磊, 等. 1999至2008年高血压专科住院患者病因构成的分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(10):939-942.
- [521] 王磊, 李南方, 周克明, 等. 难以控制的高血压628例病因分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(2):138-141.
- [522] 李南方. 继发性高血压[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [523] Wang L, Li N, Yao X, et al. Detection of Secondary Causes and Coexisting Diseases in Hypertensive Patients: OSA and PA Are the Common Causes Associated with Hypertension[J]. *Biomed Res Int*, 2017. [Epub ahead of print]
- [524] 李南方, 王磊, 周克明, 等. 新疆维吾尔自治区人民医院住院高血压患者病因构成特点[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(9):865-868.
- [525] Abdeyrim A, Li N, Shao L, et al. What can impulse oscillometry and pulmonary function testing tell us about obstructive sleep apnea: a case-control observational study?[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(1):61-68.
- [526] Shao L, Li N, Yao X, et al. Relationship between surfactant proteins B and C and obstructive sleep apnea: is serum SP-B concentration a potential biomarker of obstructive sleep apnea?[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(1):25-31.
- [527] Liang S, Li N, Heizhati M, et al. What do changes in concentrations of serum surfactant proteins A and D in OSA mean?[J]. *Sleep Breath*, 2015, 19(3):955-962.
- [528] Fletcher EC, Lesske J, Qian W, et al. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats[J]. *Hypertension*, 1992, 19(6 Pt 1):555-561.
- [529] Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea[J]. *Am J Hypertension*, 2001, 14(9 Pt 1):887-892.
- [530] Vardan S, Dunskey MH, Hill NE, et al. Systemic systolic hypertension in the elderly: correlation of hemodynamics, plasma volume, renin, aldosterone, urinary metanephrines and response to thiazide therapy[J]. *Am J Cardiol*, 1986, 58(10):1030-1034.
- [531] Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Circulation*, 2003, 107(1):68-73.
- [532] Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial[J]. *Chest*, 2006, 129(6):1459-1467.
- [533] Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea[J]. *Am Rev Respi Dis*, 1992, 145(2 Pt 1):435-439.
- [534] Planès C, Foucher A, Leroy M, et al. Effect of celiprolol treatment in hypertensive patients with sleep apnea[J]. *Sleep*, 1999, 22(4):507-513.
- [535] Grote L, Wutkewicz K, Knaack L, et al. Association between blood pressure reduction with antihypertensive treatment and sleep apnea activity[J]. *Am J Hypertens*, 2000, 13(12):1280-1287.
- [536] Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study[J]. *J Vasc Surg*, 2002, 36(3):443-451.
- [537] Weber BR, Dieter RS. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2014, 7:169-181.
- [538] Ghabril R. Renovascular hypertension in children[J]. *J Med Liban*, 2010, 58(3):146-148.
- [539] Peng M, Jiang XJ, Dong H, et al. Etiology of renal artery stenosis in 2047 patients: a single-center retrospective analysis during a 15-year period in China[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(2):124-128.
- [540] European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(22):2851-2906.
- [541] 动脉粥样硬化性肾动脉狭窄诊治中国专家建议(2010)写作组, 中华医学会老年医学分会, 《中华老年医学杂志》编辑委员会. 动脉粥样硬化性肾动脉狭窄诊治中国专家建议(2010)[J]. *中华老年医学杂志*, 2010, 29(4):265-270.
- [542] Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(1):13-22.
- [543] Khosla S, Ahmed A, Siddiqui M, et al. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with bilateral renal artery stenosis following successful renal artery stent revascularization[J]. *Am J Ther*, 2006, 13(4):306-308.
- [544] Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, et al. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(7):1199-1206.
- [545] Plouin PF. Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(5):851-857.

- [546] Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group[J]. *J Hum Hypertens*, 1998, 12(5):329-335.
- [547] Nordmann AJ, Logan AG. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (3):CD002944.
- [548] Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney[J]. *N Engl J Med*, 1983, 308(7):373-376.
- [549] Bart BA, Gattis WA, Diem SJ, et al. Reasons for underuse of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and left ventricular dysfunction[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79(8):1118-1120.
- [550] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(5):467-477.
- [551] 中华医学会风湿病学分会. 大动脉炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(2):119-120.
- [552] 邹玉宝, 蒋雄京. 大动脉炎的研究现状与进展[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(8):822-824.
- [553] 吴文源, 魏镜, 陶明. 综合医院焦虑抑郁诊断和治疗的专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(31):2174-2181.
- [554] 吴宪明, 孙跃民. 焦虑抑郁与高血压[J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24(2):188-192.
- [555] 韦铁民, 曾春来, 陈礼平, 等. 高血压合并焦虑抑郁[J]. *高血压杂志*, 2003, 11(6):567-569.
- [556] 韩晶, 殷晓梅, 徐斐, 等. 南京市浦口地区高血压人群抑郁和焦虑状况的病例对照研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(2):125-127.
- [557] Byrd JB, Powers JD, Magid DJ, et al. Detection and recognition of hypertension in anxious and depressed patients[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(12):2293-2298.
- [558] Kretchy IA, Owusu-Daaku FT, Danquah SA. Mental health in hypertension: assessing symptoms of anxiety, depression and stress on anti-hypertensive medication adherence[J]. *Int J Ment Health Syst*, 2014, 8:25.
- [559] Ginty AT, Carroll D, Roseboom TJ, et al. Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women[J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(3):187-190.
- [560] Meng L, Chen D, Yang Y, et al. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(5):842-851.
- [561] Ho AK, Thorpe CT, Pandhi N, et al. Association of anxiety and depression with hypertension control: a US multidisciplinary group practice observational study[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(11):2215-2222.
- [562] 许兰萍. 对慢性病高血压诊治现状的点滴思考[J]. *医学与哲学*, 2016, 37(1A):11-14.
- [563] Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(11):1295-1302.
- [564] 中国康复学会心血管病专业委员会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 在心血管科就诊患者的心理处方中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(1):6-13.
- [565] Jordan J, Messerli FH, Lavie CJ, et al. Reduction of weight and left ventricular mass with serotonin uptake inhibition in obese patients with systemic hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75(10):743-744.
- [566] Fu W, Ma L, Zhao X, et al. Antidepressant medication can improve hypertension in elderly patients with depression[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(12):1911-1915.
- [567] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2004, 24(4):389-399.
- [568] Braszko JJ, Kułakowska A, Winnicka MM. Effects of angiotensin II and its receptor antagonists on motor activity and anxiety in rats[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2003, 54(2):271-281.
- [569] Nayak V, Patil PA. Antidepressant activity of fosinopril, ramipril and losartan, but not of lisinopril in depressive paradigms of albino rats and mice[J]. *Indian J Exp Biol*, 2008, 46(3):180-184.
- [570] Gard PR, Rusted JM. Angiotensin and Alzheimer's disease: therapeutic prospects[J]. *Expert Rev Neurother*, 2004, 4(1):87-96.
- [571] Kubzansky LD, Adler GK. Aldosterone: a forgotten mediator of the relationship between psychological stress and heart disease[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34(1):80-86.
- [572] Jenkins TA, Chai SY. Effect of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on spatial memory and anxiety-like behaviours in rats[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2007, 87(2):218-224.
- [573] Karwowska-Polecka W, Halicka D, Jakubów P, et al. [The effect of enalapril and captopril on emotional processes in hypertensive patients][J]. *Psychiatr Pol*, 2002, 36(4):591-601.
- [574] Nasr SJ, Crayton JW, Agarwal B, et al. Lower frequency of antidepressant use in patients on renin-angiotensin-aldosterone system modifying medications[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31(4):615-618.
- [575] Johansen A, Holmen J, Stewart R, et al. Anxiety and depression symptoms in arterial hypertension: the influence of antihypertensive treatment. the HUNT study, Norway[J]. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27(1):63-72.
- [576] Rees F, Doherty M. Patients with gout can be cured in primary care[J]. *Practitioner*, 2014, 258(1777):15-19.
- [577] Pollack MH. Comorbid anxiety and depression[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(Suppl 8):22-29.
- [578] Patten SB. Propranolol and depression: evidence from the antihypertensive trials[J]. *Can J Psychiatry*, 1990, 35(3):257-259.
- [579] Bolandghamat S, Moghimi A, Iranshahi M. Effects of ethanolic extract of pine needles (*Pinus eldarica* Medw.) on reserpine induced depression-like behavior in male Wistar rats[J]. *Pharmacogn Mag*, 2011, 7(27):248-253.
- [580] 牟建军, 刘治全. 关注盐和盐敏感性提高我国高血压防治水平[J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(3):201-202.

收稿日期:2017-07-01